

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра факультетской терапии
имени проф. В.Я. Гармаша*

**АНЕМИИ.
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

Учебное пособие
для врачей терапевтов, врачей общей врачебной практики
(семейных врачей), врачей-лечебников
(врачей-терапевтов участковых), гематологов,
профпатологов, ревматологов, эндокринологов

Рязань, 2023

УДК 616.155.194 (075.8)

ББК 54.11

А 667

Рецензенты: **Е.А. Смирнова**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней;
В.С. Петров, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы

Составители: **О.М. Урясьев**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В.Я. Гармаша;
С.И. Глотов, к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии имени проф. В.Я. Гармаша;
В.А. Луняков, к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии имени проф. В.Я. Гармаша;
Л.В. Твердова, к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии имени проф. В.Я. Гармаша;
П.О. Чеботарева, ординатор кафедры факультетской терапии имени проф. В.Я. Гармаша;
К.С. Митрофанов, ординатор кафедры факультетской терапии имени проф. В.Я. Гармаша

А 667 Анемии. Дифференциальная диагностика. Тактика ведения пациентов: учебное пособие для врачей терапевтов, врачей общей врачебной практики (семейных врачей), врачей-лечебников (врачей-терапевтов участковых), гематологов, профпатологов, ревматологов, эндокринологов / сост.: О.М. Урясьев, С.И. Глотов, В.А. Луняков [и др.]; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТСиОП, 2023. – 259 с.

Учебное пособие содержит информацию об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, классификациях, клинике, дифференциальной диагностике, лечении, профилактике прогнозе, диспансерном наблюдении пациентов с анемиями. Учебное пособие составлено в соответствии с профессиональными стандартами по специальностям Врач-лечебник (врач-терапевт участковый), Эндокринология, Профпатология, Ревматология, ФГОС по специальностям Терапия, Общая врачебная практика, с учетом клинических рекомендаций МЗ РФ, стандартам и порядкам оказания медицинской помощи по анемиям

Утверждено на заседании учебно-методического совета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 16.03.2023 г).

УДК 616.155.194 (075.8)

ББК 54.11

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	7
Список сокращений.....	10
Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций	12
1. Общие понятия. Эпидемиология. Классификация. Клиника. Схема обследования и дифференциально-диагностический поиск при анемическом синдроме.....	13
2. Постгеморрагическая анемия.....	28
2.1. Этиология и патогенез.....	28
2.2. Клиническая картина.....	29
2.3. Лабораторная и инструментальная диагностика. Общий анализ крови.....	31
2.4. Диагноз.....	33
2.5. Лечение.....	34
3. Железодефицитная анемия.....	36
3.1. Обмен железа.....	36
3.2. Определение и распространенность.....	41
3.3. ДЖ и ЖДА. Группы риска ДЖ. Классификация ЖДА.....	43
3.4. Клинические проявления.....	47
3.5. Диагностика.....	48
3.5.1. Жалобы и анамнез.....	48
3.5.2. Физикальное обследование.....	48
3.5.3. Лабораторные и инструментальные методы диагностики....	49
3.6. Лечение.....	54
3.7. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	64
3.8. Организация оказания медицинской помощи.....	66
4. Сидеробластные (сидероахрестические) анемии.....	67
5. Анемия хронических заболеваний.....	68
5.1. Определение и распространенность.....	68
5.2. Патогенез.....	69
5.2.1. Особенности обмена железа.....	70
5.2.2. Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза.....	73
5.2.3. Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина.....	73
5.3. Диагностика и дифференциальная диагностика.....	74
5.4. Лечение.....	78
5.4.1. Переливание компонентов крови.....	78
5.4.2. Назначение препаратов железа.....	79
5.4.3. Применение стимуляторов эритропоэза.....	79
6. Анемия при злокачественных новообразованиях.....	83

6.1.	Этиология и патогенез.....	83
6.2.	Диагностика.....	85
6.2.1.	Жалобы и анамнез.....	85
6.2.2.	Физикальное обследование.....	85
6.2.3	Лабораторные и инструментальные диагностические исследования.....	86
6.3.	Консервативное лечение.....	88
6.4.	Организация оказания медицинской помощи.....	92
7.	Анемии при эндокринной патологии.....	93
8.	Витамин В₁₂-дефицитная анемия.....	96
8.1.	Этиология и патогенез.....	96
8.2.	Клиническая картина.....	99
8.3.	Диагностика.....	100
8.3.1.	Лабораторные диагностические исследования.....	100
8.3.2.	Инструментальные диагностические исследования.....	104
8.4.	Лечение.....	104
8.5.	Организация оказания медицинской помощи.....	108
9.	Фоливодефицитная анемия.....	110
9.1.	Этиология и патогенез.....	110
9.2.	Клиническая картина.....	111
9.3.	Диагностика.....	112
9.3.1.	Лабораторные диагностические исследования.....	113
9.4.	Лечение.....	114
9.5	Организация оказания медицинской помощи.....	116
10.	Апластическая анемия.....	117
10.1	Этиология и патогенез, классификация.....	117
10.2.	Клиническая картина.....	119
10.3.	Диагностика.....	119
10.3.1.	Жалобы и анамнез.....	120
10.3.2.	Физикальное обследование.....	120
10.3.3	Лабораторные диагностические исследования.....	121
10.3.4.	Инструментальные и иные диагностические исследования..	122
10.4.	Лечение.....	123
10.5.	Профилактика и диспансеризация.....	126
10.6.	Организация оказания медицинской помощи.....	126
11.	Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические анемии).....	128
11.1.	Физиология эритроцита.....	128
11.2.	Клинические признаки и лабораторная диагностика.....	129
11.3.	Классификация.....	131
11.4.	Отдельные виды гемолитических анемий.....	134
11.4.1.	Микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара).....	134
11.4.2.	Гемоглобинопатии.....	136

11.4.3.	Несфероцитарные гемолитические анемии.....	140
11.4.4	Аутоиммунные гемолитические анемии.....	143
12.	Анемия при хронической болезни почек.....	145
12.1.	Этиология и патогенез.....	145
12.2.	Клиническая картина.....	145
12.3.	Диагностика.....	147
12.3.1.	Жалобы и анамнез.....	147
12.3.2.	Физикальное обследование.....	147
12.3.3.	Лабораторная и инструментальная диагностика.....	148
12.4.	Лечение.....	150
12.5.	Профилактика, диспансеризация, организация медицинской помощи.....	154
13.	Анемии при профессиональной патологии.....	155
13.1.	Гемолитические анемии от воздействия производственных факторов.....	155
13.1.1.	Этиология.....	155
13.1.2.	Патогенез при воздействии промышленных токсичных веществ.....	156
13.1.3.	Патологическая анатомия.....	158
13.1.4.	Клиническая картина.....	159
13.1.5.	Диагностика.....	161
13.1.6	Лечение.....	161
13.1.7	Профилактика.....	162
13.1.8	Экспертиза трудоспособности.....	163
13.2.	Апластические и гипопластические анемии, вызванные промышленными ядами.....	163
13.2.1.	Этиология.....	163
13.2.2.	Патогенез.....	164
13.2.3.	Патологическая анатомия.....	167
13.2.4.	Клиническая картина.....	167
13.2.5	Диагностика.....	169
13.2.6.	Лечение.....	171
13.2.7.	Профилактика.....	171
13.2.8.	Экспертиза трудоспособности.....	172
13.3.	Сидероахрестические анемии вследствие воздействия промышленных ядов (интоксикации свинцом и его неорганическими соединениями).....	172
13.3.1.	Этиология.....	172
13.3.2.	Патогенез.....	174
13.3.3	Патологическая анатомия.....	177
13.3.4.	Клиническая картина.....	177
13.3.5.	Диагностика.....	179
13.3.6.	Лечение.....	182
13.3.7.	Профилактика.....	183

13.3.8.	Экспертиза трудоспособности.....	184
14.	Анемии при беременности	185
14.1.	Железодефицитная анемия.....	187
14.2.	Гиперхромные макроцитарные анемии.....	199
14.3.	Гемолитические анемии.....	205
14.4.	Апластическая анемия.....	211
	Список литературы.....	216
	Приложение 1. Информационно-обучающие материалы.....	222

ПРЕДИСЛОВИЕ

Анемия – проблема мирового масштаба, «скрытая эпидемия». По данным ВОЗ распространенность анемии в мире - 24,8% среди населения, третья по частоте причина временной нетрудоспособности у женщин трудоспособного возраста, в РФ у лиц старше 60 лет до 20%. Установление правильного диагноза и назначение рациональной терапии является важным разделом работы врача-терапевта поликлиники, стационара, семейного врача, профпатолога, ревматолога, эндокринолога, а в сложных случаях – гематолога.

Целью издания учебного пособия является рассмотрение вопросов эпидемиологии, этиологии, патогенеза, классификации, клиники, дифференциальной диагностики, лечения, профилактики, диспансеризации и прогноза анемий.

В учебном пособии особое внимание уделяется диагностическим критериям, многообразию клинических проявлений в зависимости от вида анемии, дифференциальной диагностики анемий, подходам к тактике ведения пациентов с анемиями.

Планируемые результаты освоения учебного пособия: совершенствование врачами профессиональных компетенций:

- Формулировать предварительный диагноз и составлять план лабораторных и инструментальных обследований пациента (ПК-1)^{1,2,3,4,5,6,7}
- Проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями/состояниями (ПК-2)^{1,2,3,4,5,6,7}
- Назначение лекарственных препаратов с учетом диагноза, возраста и клинической картины болезни в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи (ПК-3)^{1,2,3,4, 5,6,7}
- Оценка эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов (ПК-4)^{1,2,3,4, 5,6,7}
- Готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании терапевтической медицинской помощи (ПК-5)⁶

• Готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи в рамках общей врачебной практики (семейной медицины) (ПК-6)⁷

¹ – Профессиональный стандарт «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)», трудовая функция А/02.7 – Проведение обследования пациента с целью установления диагноза, трудовая функция А/03.7 – Назначение лечения и контроль его эффективности и безопасности.

² - Профессиональный стандарт «Врач-гематолог», трудовая функция А/01.8 – Диагностика заболеваний крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственным им тканей, трудовая функция А/02.8 – Назначение лечения пациентам с заболеваниями крови, кроветворных органов, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственным им тканей, контроль его эффективности и безопасности

³ - Профессиональный стандарт «Врач-эндокринолог», трудовая функция А/01.8. – Проведение обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями эндокринной системы с целью постановки диагноза, трудовая функция А/02.8 – Назначение лечения пациента с заболеваниями и (или) состояниями эндокринной системы, контроль его эффективности и безопасности.

⁴ - Профессиональный стандарт «Врач-профпатолог», трудовая функция А/01.8 – Диагностика и раннее выявление профессиональных заболеваний и заболеваний (отравлений), связанных с условиями труда, установление связи заболевания с профессией, трудовая функция А/02.8 – Назначение лечения пациентам с профессиональными заболеваниями, контроль его эффективности и безопасности.

⁵ - Профессиональный стандарт «Врач-ревматолог», трудовая функция А/01.8 – Проведение обследования пациентов в целях выявления ревматических заболеваний и установления диагноза,

трудовая функция А/02.8 – Назначение и проведение лечения пациентам с ревматическими заболеваниями, контроль его эффективности и безопасности.

⁶ – ФГОС ВО по специальности 31.08.49 Терапия (уровень подготовки кадров высшей квалификации).

⁷ - ФГОС ВО по специальности 31.08.54 Общая врачебная практика (семейная медицина) (уровень подготовки кадров высшей квалификации).

Основные положения, изложенные в учебном пособии, соответствуют клиническим рекомендациям МЗ РФ «Железодефицитная анемия» 2021 года, «Витамин В₁₂ дефицитная анемия» 2021 года, «Фолиеводефицитная анемия» 2021 года, «Апластическая анемия» 2021 года, «Анемия при злокачественных новообразованиях» 2020 года, «Анемия при хронической болезни почек»

2020 года, стандартам и порядкам оказания медицинской помощи при железодефицитной анемии, мегалобластных и гемолитических анемиях, отравлениях тяжелыми металлами.

Учебное пособие иллюстрировано информативными таблицами и рисунками, что облегчает его использование в практической работе.

Пособие предназначено для врачей терапевтов, врачей общей врачебной практики (семейных врачей), врачей-лечебников (врачей-терапевтов участковых), гематологов, ревматологов, профпатологов, эндокринологов.

Практическая ценность учебного пособия состоит в повышении грамотности врачей в вопросах этиопатогенеза, клиники, дифференциальной диагностики, лечения, тактики ведения пациентов с анемиями, вопросах профилактики, диспансерного наблюдения. Обосновывается оптимальная медикаментозная тактика лечения пациентов с анемиями. В конечном итоге пособие будет способствовать снижению смертности населения и оптимизации лечения пациентов с анемиями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	—	апластическая анемия
АГА	—	аутоиммунная гемолитическая анемия
АД	—	артериальное давление
АДГ	—	антидиуретический гормон
АДЖ	—	абсолютный дефицит железа
АЗН	—	анемия при злокачественных новообразованиях
АНФ	—	антинуклеарный фактор
АХЗ	—	анемия хронических заболеваний
ГП	—	гепсидин
ДЖ	—	дефицит железа
ЖДА	—	железодефицитная анемия
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗН	—	злокачественные новообразования
ИЛ	—	интерлейкин
ИФН- γ	—	интерферон-гамма
КТ	—	компьютерная томография
ЛДЖ	—	латентный дефицит железа
ЛЖСС	—	латентная железосвязывающая способность сы- воротки
ММК	—	метилмалоновая кислота
НТЖ	—	коэффициент насыщения трансферрина железом
ОЖСС	—	общая железосвязывающая способность сыво- ротки
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
РАС	—	ренин-ангиотензиновая система
РРТФ	—	растворимые рецепторы трансферрина
РФ	—	ревматоидный фактор
рчЭПО	—	рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СД	—	сахарный диабет
ТФ	—	трансферрин
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФЭГДС	—	фиброэзофагодуоденоскопия
ФДА	—	фоливодефицитная анемия
ФДЖ	—	функциональный дефицит железа
ФНО- α	—	фактор некроза опухоли альфа
ФП	—	ферропортин

ФС	— ферритин сыворотки
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦНС	— центральная нервная система
ЩЗ	— щитовидная железа
ЭПО	— эритропоэтин
Нв	— гемоглобин
Нt	— гематокрит
МСН	— mean corpuscular hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците)
МСНС	— mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)
МСV	— mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)
RDW-CV	— ширина распределения эритроцитов (коэффициент вариабельности).
RDW-SD	— ширина распределения эритроцитов (стандартное отклонение)

Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

Уровень достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

1. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ. КЛИНИКА. СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ АНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Анемия – это снижение количества эритроцитов, Hb и Ht относительно ранее установленных нормальных их значений для здоровых людей того же возраста, пола, расы, проживающих в аналогичных природных условиях (например, высота). Анемия может привести к развитию осложнений и состояний, представляющих угрозу жизни.

С анемическим синдромом в своей клинической практике постоянно сталкиваются не только специалисты-гематологи, но и врачи многих других специальностей - педиатры, терапевты, эндокринологи, ревматологи, гастроэнтерологи, профпатологи, нефрологи, хирурги, акушеры-гинекологи.

Анемия может быть самостоятельным заболеванием со специфической этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями (первичные анемии) или синдромом в структуре клинико-лабораторных проявлений основного (причинного) заболевания (вторичные, или симптоматические, анемии). Многие анемии опасны серьезными, иногда смертельными осложнениями; поэтому в целях ранней диагностики и своевременного назначения адекватного лечения врачи различных специальностей должны хорошо знать характерные клинические и лабораторные проявления этих заболеваний. Чрезвычайно важны не столько ранняя диагностика и лечение, сколько профилактика анемий для проведения эффективных профилактических мероприятий необходимо знать факторы риска различных анемий.

Анемия – проблема мирового масштаба, «скрытая эпидемия». По данным ВОЗ распространенность анемии в мире - 24,8% среди населения, 1,62 млрд. человек в мире страдают анемией, третья по частоте причина временной нетрудоспособности у женщин трудоспособного возраста, в РФ встречаемость у лиц старше 60 лет до 20%.

Критерии анемии в различных возрастных группах по ВОЗ (2011) представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Критерии анемии в различных возрастных группах
(ВОЗ, 2011)***

Возраст	Hb г/л <	Ht	
		ммоль/л <	л <
6 мес. – 5 лет	110	6,83	0,33
5- 11 лет	115	7,13	0,34
12-14 лет	120	7,45	0,36
Небеременные женщины (старше 15 лет)	120	7,45	0,36
Беременные женщины	110	6,83	0,33
Мужчины (старше 15 лет)	130	8,07	0,39

* WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)

Встречаемость анемии в возрастных группах в странах мира представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Распространенность анемии в зависимости от пола, возраста
и социально-экономических условий**

Группы населения	Распространенность анемии, %		
	развитые страны	развивающиеся страны	весь мир
Дети в возрасте 0-4 лет	12	51	43
Дети в возрасте 5-12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные	14	59	51
Все женщины	11	47	35

Среди подростков и молодежи наиболее распространены **железодефицитные состояния и ЖДА**. Важно отметить, что наиболее актуальная причина ДЖ в подростковом возрасте - не хронические рецидивирующие кровопотери, а повышенная потребность в этом микроэлементе, дисгормональные и дисметаболические расстройства на фоне пубертатного развития и полового созревания подростков. Железо выполняет в организме человека многообразные функции, поэтому дефицит этого микроэлемента проявляется разнообразными системными метаболическими и адаптационными расстройствами. Железодефицитное состояние у подростков и молодежи следует рассматривать как общий дисметаболический и дезадаптационный синдром. ЖДА - только частное проявление общего железодефицитного состояния. В подростковом и молодом возрасте часто встречаются вторичные анемии, наиболее актуальная причина которых - дисгормональные и дисметаболические расстройства на фоне бурного пубертатного развития и полового созревания.

ДЖ чрезвычайно подвержены не только подростки, но и беременные женщины, у которых часто развивается железодефицитные состояния или ЖДА с характерными признаками дефицита фолиевой кислоты. ДЖ и фолиевой кислоты одинаково опасен для беременной женщины и для плода и проявляется различными нарушениями течения беременности, патологией родовой деятельности и врожденной ЖДА у новорожденного (чаще недоношенную) ребенка.

Другие формы анемий среди подростков и молодежи встречаются реже. Мегалобластная витаминодефицитная анемия в молодом возрасте, как правило, аутоиммунного происхождения и часто ассоциирована с аутоиммунными поражениями эндокринных желез (так называемый «аутоиммунный полиэндокринный синдром»). Другая актуальная причина витамин В₁₂-дефицитной анемии среди подростков и молодежи - дифиллоботриоз (инвазия широкого лентеца) - заболевание, распространенное на северо-западе России, особенно вокруг рек и озер. Человек заражается личинками широкого лентеца, употребляя в пищу термически неправильно обработанную озерную или речную рыбу.

Гемолитические анемии (микросфероцитоз Минковского - Шоффара, гемоглобинопатии, несфероцитарные гемолитические

анемии) в большинстве случаев дебютируют в детском возрасте. Диагностику и лечение этих заболеваний должны хорошо знать прежде всего педиатры. Однако и подростковые врачи также нередко сталкиваются с такими больными и обязаны правильно организовать лечебные мероприятия и вторичную профилактику обострений и осложнений этих весьма серьезных заболеваний.

Гипопластические и апластические анемии - тяжелейшие гематологические заболевания. Такие больные наблюдаются и лечатся в специализированных гематологических учреждениях. Врач-интернист, ответственный за медицинское обеспечение подростков (педиатр или терапевт), должен ориентироваться в ранних клинико-лабораторных проявлениях этих грозных заболеваний, чтобы, своевременно заподозрив апластическую анемию, срочно направить такого больного к специалисту-гематологу.

По разным оценкам, анемия встречается у 10%-40% пожилых. В соответствии со стандартом ВОЗ (гемоглобин <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин), после 50 лет распространенность анемии увеличивается с возрастом и превышает 20% в возрасте 85 лет и старше.

Распространенность анемии гораздо выше в домах престарелых (47%) и при госпитализации (40%).

Основными причинами анемии пожилых являются дефицит железа, дефицит фолатов и витамина В₁₂, патология ЖКТ, нарушения эритропоэза, системное воспаление и почечная недостаточность, часто обусловленные нарушениями питания.

Считается, что анемия – неизбежное следствие преклонного возраста. Однако, как показывают систематизированные в данной работе данные, анемию все же следует принимать как заболевание и лечить, а не списывать ее как «неизбежное следствие старения». Говоря другими словами, при нормальном образе жизни и физиологическом старении анемии быть не должно.

Анемия – фактор риска смерти и плохого прогноза оперативного лечения. Hb < 110 г/л в предоперационный период повышает риск развития инфекционных осложнений, послеоперационной смерти и сердечно-сосудистых событий.

Анемия является наиболее частым осложнением воспалительных заболеваний кишечника. Это заблуждение, что анемия

редко возникает у таких пациентов. Распространенность анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника от 36-74%, ДЖ встречается у 90% пациентов.

Частота анемии при ХОБЛ от 15-30%. С увеличением тяжести ХОБЛ возрастает частота анемии. Анемия - независимый фактор ухудшения качества жизни, толерантности к нагрузке и смертности.

Анемия у пациентов с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, ХБП, ХСН) существенно повышает показатели летальности. При снижении Hb на 1% (в пределах от 25 до 37%) риск смертельного исхода у пациентов с тяжелой ХСН (III-IV ФК, ФВ < 30%) достоверно возрастает на 11% (исследование PRAISE), увеличение риска смерти или повторной госпитализации при ХСН на 12% при уровне Hb менее 12 г/дл (исследование OPTIME).

Обильные менструальные кровотечения – самая частая причина анемии у женщин. При этом женщины очень часто игнорируют эту проблему. Обширное исследование с участием более 6000 женщин показало (Bitzer J, et al., 2013): > 50% женщин считают обильные менструации нормой, около 40 % женщин уверены, что обильные менструальные кровотечения не лечатся, соответственно, женщины не обсуждают эту проблему с врачом.

Классификация анемий

Классификация анемий по среднему объему эритроцитов представлена на рис.1.



Рис. 1. Классификация анемии по среднему объему эритроцитов

Степень тяжести анемии оценивают по содержанию Нв в периферической крови:

- **1-я степень тяжести анемии: Нв до 90 г/л;**
- **2-я степень тяжести анемии: Нв 90-70 г/л;**
- **3-я степень тяжести анемии: Нв менее 70 г/л.**

По содержанию Нв (оценивают по МСН и МСНС) в эритроцитах различают три варианта анемий:

- **нормохромные анемии;**
- **гипохромные анемии;**
- **гиперхромные анемии.**

Функциональное состояние эритропоэза оценивают по двум лабораторным показателям:

- количество ретикулоцитов в периферической крови;

- количество эритробластов и других клеток эритропоэза в костном мозге (по результатам стерильной пункции и миелограммы).

По функциональному состоянию эритропоэза различают три варианта анемий:

- **гиперрегенераторные анемии** (гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге; ретикулоцитоз в периферической крови);

- **гипорегенераторные анемии** (гипоплазия эритроидного ростка в костном мозге; ретикулоцитопения в периферической крови);

- **арегенераторные анемии** (аплазия эритроидного ростка в костном мозге, ретикулоцитопения в периферической крови).

Классификация анемий с учетом патогенетических вариантов:

1. Постгеморрагическая (острая (нормохромная, нормоцитарная, гиперрегенераторная) и хроническая (гипохромная, микроцитарная, гиперрегенераторная)).

2. Анемии вследствие нарушений обмена железа (гипохромные, микроцитарные или нормоцитарные, гипорегенераторные):

- ЖДА;

- сидеробластные (сидероахрестические);

- АХЗ (злокачественных новообразованиях, при системных заболеваниях соединительной ткани, сепсисе и инфекционном эндокардите, ХБП, воспалительных заболеваниях кишечника, печени, эндокринной системы)

- Анемия при эндогенных и экзогенных интоксикациях.

3. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК – мегалобластные (гиперхромные, макроцитарные или мегалоцитарные, гипорегенераторные):

- В₁₂-дефицитные;

- фолиеводефицитные.

4. Гемолитические анемии (наследственные и приобретенные) (нормохромные, нормоцитарные или макроцитарные, арегенераторные).

5. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью (апластические, при лейкозах) (нормохромные, нормоцитарные или макроцитарные, арегенераторные).

6. Анемии, связанные с нарушением регуляции эритропоэза (при ХБП).

7. Анемии смешанного характера (ЖДА + В₁₂-дефицитные, ЖДА + фолиеводефицитные, фолиеводефицитные + В₁₂-дефицитные).

Клиника

Клиническая картина анемий складывается из двух групп клинических симптомов:

1. Неспецифический анемический (циркуляторно-гипоксический) синдром.

Причина циркуляторно-гипоксического синдрома при анемиях - дефицит Hb в эритроцитах и уменьшение количества эритроцитов в периферической крови. При этом нарушаются дыхательная функция крови и транспорт кислорода эритроцитов из легких в периферические органы и ткани.

Характерны тканевая гипоксия, бледность кожи и слизистых. У подростков и молодежи наиболее ярко проявляется гипоксия головного мозга - головные боли, астенизация, невротизация, слабость, быстрая утомляемость, шум в ушах, головокружения, обмороки.

Для компенсации анемической тканевой гипоксии включается комплекс приспособительных механизмов - одышка, тахикардия, гиперкинетический кардиальный синдром с ускорением центральной гемодинамики, колебаниями АД и функциональными шумами над сердцем и крупными сосудами.

Клинические проявления циркуляторно-гипоксического синдрома при анемиях у подростков и молодежи очень схожи с симптоматикой соматоформной вегетативной дисфункции и нейроциркуляторной дистонии в молодом возрасте.

Степень выраженности анемического синдрома определяется скоростью развития и прогрессией снижения содержания Hb в эритроцитах, а также степенью тяжести анемического синдрома.

2. Специфические симптомы и синдромы

Характерны для определенных нозологических форм анемий и во многом определяют специфику различных заболеваний, характеризующихся анемическим синдромом.

Схема обследования и дифференциально-диагностический поиск при анемическом синдроме

1. Клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов.

Гипохромные анемии с низкими лабораторными показателями цветового показателя, МСН, МСНС связаны с нарушениями обмена железа в организме человека. К ним относятся: *ЖДА, сидеробластные (сидероахрестические) анемии, гемоглобинопатии и вторичные (симптоматические) анемии при хронических заболеваниях и интоксикациях (эндогенных и экзогенных).*

Гипохромия эритроцитов и микроцитоз - характерные (но неспецифичные) лабораторные признаки дефицита железа и Hb в эритроцитах.

Гиперхромные анемии с высокими лабораторными показателями цветового показателя, МСН, МСНС связаны с нарушениями синтеза нуклеиновых кислот. К ним относятся мегалобластные витаминдефицитные анемии: витамин В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная.

Для этих анемий характерны **гиперхромия эритроцитов и макроцитоз**. Гиперхромия эритроцитов - характерный и специфичный лабораторный признак, наблюдается только при мегалобластных анемиях. Макроцитоз - характерный, но неспецифичный признак, наблюдается не только при мегалобластных анемиях, но и при многих других заболеваниях крови - гипопластических и апластических анемиях, аутоиммунных гемолитических анемиях, гемобластозах, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваниях, миелодиспластическом синдроме.

Ретикулоцитоз в периферической крови в большинстве случаев свидетельствует о кровопотере (острой или хронической рецидивирующей) и маркирует постгеморрагические анемии (острую и хроническую). Кроме этого, ретикулоцитоз характерен для текущего или состоявшегося гемолиза и маркирует гемоли-

тические анемии и гемолитические кризы. Необходимо помнить, что ретикулоцитоз в периферической крови появляется на фоне лечения препаратами железа и витамина В₁₂ и свидетельствует об эффективности проводимой антианемической терапии.

Панцитопения (комбинация анемии, лейкопении, тромбоцитопении) - грозный гематологический синдром, характерен для мегалобластных витаминдефицитных анемий, гипопластических и апластических анемий, наблюдается при гемобластозах, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваниях, миелодиспластическом синдроме.

СОЭ очень важна в дифференциально-диагностическом поиске при анемическом синдроме. Величина СОЭ во многом определяется количеством эритроцитов и содержанием Hb в крови. Для анемий любого происхождения характерно увеличение СОЭ пропорционально степени уменьшения количества эритроцитов и Hb в крови. При эритроцитозах и гипергемоглобинемиях, напротив, СОЭ замедлена также пропорционально степени увеличения количества Эц и Hb в крови.

Значительное увеличение СОЭ на фоне анемического синдрома, которое невозможно объяснить уменьшением количества эритроцитов и Hb в крови, свидетельствует о диспротеинемии воспалительного, аутоиммунного или опухолевого происхождения. Непосредственная причина ускорения СОЭ в этих случаях - увеличение в плазме крови количества глобулинов (гиперальфаглобулинемия, гипергаммаглобулинемия), иммуноглобулинов, фибриногена или появление в плазме крови аномальных белковых субстанций (белки острой фазы воспаления, аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, парапротеины).

Значительное ускорение СОЭ наблюдается при анемиях аутоиммунного генеза - мегалобластной витамин В₁₂-дефицитной анемии, гипопластических и апластических анемиях, аутоиммунных гемолитических анемиях. Значительное увеличение СОЭ наиболее характерно для вторичных (симптоматических) анемий при злокачественных новообразованиях, онкогематологических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани, септических заболеваниях.

Комбинация хронической гипохромной анемии и значительного ускорения СОЭ прежде всего подозрительна на онко-

логическую патологию и является показанием для всестороннего обследования больного по онкопрограмме (рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости, малого таза и щитовидной железы, ФЭГДС, ректороманоскопия, ирригоскопия, фиброколоноскопия) с целью поиска растущей злокачественной опухоли.

Значительное увеличение СОЭ в комбинации с гипохромной анемией - характерно для системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматополимиозит, ревматоидный артрит), системных васкулитов (узелковый полиартериит, микроскопический полиартериит, болезнь Чарга - Стросса, гранулематоз Вегенера), инфекционного эндокардита, сепсиса.

Очень высокая СОЭ характерна для опухолевых заболеваний кроветворной ткани - гемобластозов, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваний. Чрезвычайно высокая СОЭ наблюдается при парапротеинемических гемобластозах (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальден-стрема, болезни «тяжелых» и «легких» цепей иммуноглобулинов) вследствие циркуляции в плазме крови большого количества аномальных иммуноглобулинов (парапротеинов). Для всех онкогематологических заболеваний характерна анемия в периферической крови. При подозрении на онкогематологическое заболевание необходима стерильная пункция с цитологическим исследованием костного мозга и более информативная трепанобиопсия гребня подвздошной кости с гистологическим исследованием костного мозга.

2. Осмотическая резистентность эритроцитов.

Определение осмотической резистентности эритроцитов необходимо при подозрении на гемолитическую анемию. Для наследственного микросфероцитоза (болезнь Минковского - Шоффара) характерно и специфично снижение осмотической резистентности эритроцитов, для гемоглобинопатий, напротив, характерно повышение этого лабораторного показателя.

3. Биохимические показатели обмена железа.

Железо сыворотки крови (сывороточное железо). **Гипоферремия** - малоинформативный неспецифический лабораторный показатель, наблюдается не только при ЖДС и ЖДА, но и при большинстве других анемий, связанных с нарушениями об-

мена железа. **Гиперферремия** наиболее характерна для сидеробластных (сидероахрестических) анемий и гемохроматоза, наблюдается при анемиях, протекающих с гемолитическим синдромом, и мегалобластных витаминодефицитных анемиях.

Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) и латентная железосвязывающая способность сыворотки крови (ЛЖСС). Повышение показателей ОЖСС и ЛЖСС характерно для ЖДС и ЖДА, снижение этих лабораторных показателей - для сидеробластных (сидероахрестических) анемий и гемохроматоза.

Железо хранится в виде ферритина (гидроокись железа в белковой оболочке). Снижение запасов ФС характерно для ЖДА, повышение для АХЗ.

4. Десфераловый тест - проба с десфералом.

Проведение десфералового теста показано в диагностически сложных ситуациях для верификации анемий и других заболеваний, сопровождающихся нарушениями обмена железа. В организме человека десферал связывает негемовое железо и выводит его с мочой. Препарат вводят внутримышечно в дозе 10 мг/кг массы тела и после этого определяют суточную экскрецию железа с мочой.

В норме у здорового человека после введения десферала суточная экскреция железа с мочой составляет 0,5-1,0-1,5 мг/сут. При ЖДС и ЖДА вследствие истощения запасов железа в организме после введения десферала экскреция железа с мочой уменьшается до 0,2-0,4 мг/сут. При сидеробластных (сидероахрестических), мегалобластных (витаминодефицитных) анемиях и, особенно, при гемохроматозе наблюдается высокое содержание железа в плазме крови и тканях, поэтому после введения десферала экскреция железа с мочой увеличивается до 2,0-3,0 мг/сут. и более.

5. Биохимические показатели пигментного обмена.

Билирубин (общий, прямой, непрямой). Гипербилирубинемия за счет повышения в сыворотке крови непрямого билирубина характерна для гемолитических анемий. Для гемолитического синдрома характерна лабораторная триада - ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, гиперкалиемия.

Гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином в сыворотке крови - повод для дифференциальной диагностики гемолитических анемий, паренхиматозных заболеваний печени и синдрома Жильбера.

Для гепатитов (острых и хронических) и других паренхиматозных заболеваний печени характерны цитолитический синдром с гиперферментемией за счет повышения концентрации в сыворотке крови трансаминаз (АЛТ и АСТ) и синдром печеночно-клеточной недостаточности с нарушением синтетической функции гепатоцитов (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, гипопротромбинемия). Для синдрома Жильбера, напротив, цитолитический синдром, гипертрансаминаземия и гепатоцеллюлярная недостаточность не характерны. При гепатитах и синдроме Жильбера в крови не наблюдаются ни ретикулоцитоз, ни гиперкалиемия, характерные для гемолиза.

6. Эндоскопическое и рентгенологическое обследования ЖКТ - ФЭГДС, рентгенография желудка, ректороманоскопия, ирригоскопия, фиброколоноскопия .

Рентгенологическое и эндоскопическое обследования ЖКТ необходимы при анемическом синдроме, так как патология органов пищеварения является частой причиной развития различных анемий и проводится в рамках обследования по онкопрограмме. Классические причины анемического синдрома - хронический атрофический гастрит, синдром мальабсорбции, раковые опухоли органов пищеварения, состояние после резекции желудка или кишечника. С другой стороны, многие анемии сопровождаются вторичными изменениями ЖКТ.

7. Ультразвуковое обследование органов брюшной полости.

УЗИ органов брюшной полости при анемическом синдроме необходимо для оценки размеров печени и селезенки и исключения злокачественного новообразования как причины вторичной анемии.

Спленомегалия характерна для гемолитических анемий, протекающих с хроническим внутриклеточным гемолизом в селезенке (микросфероцитоз Минковского-Шоффара и талассемия).

Гепатолиенальный синдром (содружественное увеличение печени и селезенки) наблюдается при мегалобластных витаминно-дефицитных анемиях и многих других заболеваниях системы крови (гемобластозы, миелопролиферативные, лимфопролиферативные заболевания).

8. Анализ кала на скрытую кровь - реакция Грегерсена (№ 3).

Повторные анализы кала на скрытую кровь необходимы для исключения рецидивирующих минимальных кровопотерь в ЖКТ как причины хронической постгеморрагической ЖДА. Необходимо помнить, что употребление в пищу мясных продуктов - причина ложноположительной реакции Грегерсена

9. Анализ кала на яйца глистов (№ 3).

Повторные анализы кала на яйца глистов необходимы для исключения гельминтоза как причины анемического синдрома. Дифиллоботриоз (инвазия широкого лентеца) - классическая причина витамин В₁₂-дефицитной анемии.

10. Стернальная пункция с анализом костного мозга - миелограмма.

Стернальная пункция с последующим цитологическим исследованием костного мозга необходима для верификации диагноза мегалобластных (витаминдефицитных), сидеробластных (сидероахрестических), гипопластических и апластических анемий. Для всех этих заболеваний характерны специфические морфологические изменения в костном мозге. При сидеробластных анемиях в костном мозге наблюдается большое количество сидеробластов (эритробласты с гранулами железа); для мегалобластных анемий характерен медуллярный мегалобластоз (мегабласты в костном мозге - это гигантские незрелые аномальные эритробласты); при гипопластических и апластических анемиях - гипоплазия или аплазия костного мозга с уменьшением количества клеточных элементов миелоидного кроветворения и замещением их клетками лимфоидного кроветворения (лимфоциты и плазмоциты).

При подозрении на опухолевое заболевание кроветворной ткани (гемобластоз, миелопролиферативное или лимфопролиферативное заболевание) для верификации диагноза необходима не только стернальная пункция с цитологическим исследованием

костного мозга, но и **трепанобиопсия гребня подвздошной кости с более точным гистологическим исследованием костного мозга**. По миелограмме диагностируют миелодиспластический синдром, протекающий с рефрактерной анемией.

Следует заметить, что случайное выявление анемии при диспансерном осмотре и плановом обследовании показателей периферической крови встречается в практике клинициста все чаще и чаще!

Какие пациенты с ЖДА чаще всего приходят на прием к терапевту?

- Коморбидные пожилые пациенты, в т. ч. с различными сосудистыми заболеваниями (например, с ХСН).
- Пациенты с анемией хронических заболеваний с сопутствующим железодефицитом (например, с ХБП, онкологическими заболеваниями).
- Пациенты с хроническими кровопотерями вследствие эрозий.
- Пациенты с воспалительными заболеваниями ЖКТ.
- Пациентки с аномальными маточными кровотечениями, в т. ч. связанными с гинекологическими заболеваниями.

2. ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию. Хроническая (вследствие хронической кровотери) постгеморрагическая анемия = ЖДА.

Острая постгеморрагическая анемия — это анемия, вызываемая быстрой и массивной кровопотерей.

2.1. Этиология и патогенез

Основными причинами острой постгеморрагической анемии являются значительные кровопотери при травмах и ранениях, сопровождающихся повреждением кровеносных сосудов, а также кровотечения из внутренних органов (желудочно-кишечные, почечные, легочные, из мочевого пузыря и почек) при заболеваниях и геморрагических диатезах, маточные кровотечения, разрывы аневризматически измененных сосудов.

Основным и первоначальным патогенетическим фактором является быстрое уменьшение общего объема циркулирующей крови — объема циркулирующих эритроцитов и плазмы. Резкое уменьшение объема циркулирующих эритроцитов обуславливает развитие острой гипоксии, ишемии органов и тканей, потеря плазмы вызывает появление симптоматики коллапса различной степени выраженности. В ответ на быструю и массивную кровопотерю развиваются компенсаторно-приспособительные реакции организма: гиперпродукция надпочечниками катехоламинов, увеличение секреции АДГ, активация РАС, что способствует мобилизации крови из депо. Кроме того, увеличивается продукция эритропоэтина, что стимулирует эритропоэз, также развивается гемодилюция.

Фазы острой постгеморрагической анемии:

1. Рефлекторная или сосудистая (от нескольких часов до 2-х суток).
2. Гидремическая (длится 3-4 суток) — восстановление объема циркуляции и прогрессирующее снижение уровня гемоглобина.
3. Костномозговая — восстановление всех утраченных форменных элементов крови.

Патогенез рефлекторно-сосудистой фазы представлен на рис. 2.



Рис. 2. Патогенез рефлекторно-сосудистой фазы постгеморрагической анемии

2.2. Клиническая картина

Клинические проявления острой кровопотери и соответственно острой постгеморрагической анемии достаточно однотипны независимо от этиологического фактора и обусловлены, с одной стороны, величиной кровопотери, с другой — продолжительностью кровотечения.

В 1–2 сутки от начала кровотечения основными клиническими проявлениями острой кровопотери являются резкая слабость, одышка, сильное головокружение и обморочное состояние (особенно при попытке встать), шум в ушах, потемнение в глазах, сухость во рту, мелькание мушек перед глазами, холодный пот, выраженная бледность кожи и видимых слизистых оболочек. При исследовании сердечно-сосудистой системы отмечают частый,

нередко аритмичный слабый пульс (при тяжелой кровопотере — нитевидный), тахикардия, приглушенность сердечных тонов, негромкий систолический шум на верхушке сердца, низкое АД (вначале может незначительно повыситься из-за рефлекторного спазма артериол), учащенное дыхание.

Большая и быстрая кровопотеря сопровождается развитием геморрагического коллапса: больной вял, заторможен (может наступить потеря сознания), бледен, покрыт холодным потом, дыхание учащенное, поверхностное, пульс нитевидный, систолическое и диастолическое АД резко снижено, у некоторых больных возможны рвота, судороги, наступает олигоанурия.

Степень кровопотери можно определить по шок-индексу Альговера, по методу П. Г. Брюсова, по методу Г. А. Барашкова или Burri.

Шоковый индекс Альговера- Burri =
частота сердечных сокращений/систолическое АД.

Значения шокового индекса: 0,54 – норма, 1,0 – угроза шока, 1,5 – выраженный шок (Костюченко А.Л., 2000).

По величине шокового индекса рассчитывается дефицит ОЦК согласно таблицы Альговера (таблица 3).

Таблица 3.

Дефицит ОЦК по величине шокового индекса

Индекс Альговера	Объем кровопотери (% и в литрах)	
0,8 и меньше	10-15	0,5
0,9 – 1,2	20-25	1
1,3 – 1,5	30	1,5
2	40	2
Внимание: индекс Альговера не информативен у больных с заболеваниями щитовидной железы (тиреотоксикоз), когда тахикардия, является одним из клинических признаков.		

Оценка степени дефицита ОЦК по MARINO (1998 г.)

- 10-15% деф.ОЦК - I степень
- 20-25% деф.ОЦК - II степень
- 30%-40% деф.ОЦК - III степень
- > 40% деф. ОЦК - IV степень

Оценка степени кровопотери

- 1-я степень – легкая кровопотеря: общее состояние удовлетворительное, умеренная тахикардия – до 100 ударов в минуту, АД – в норме, ЦВД – 5-15 см вод. ст., диурез не снижен, гемоглобин – не ниже 100 г/л, дефицит ОЦК – до 20% от должного, метаболического ацидоза нет;

- 2-я степень – средняя кровопотеря: общее состояние средней тяжести, пульс – до 120 ударов в минуту систолическое АД – не ниже 80 мм рт. ст., ЦВД – не меньше 5 см вод. ст., умеренная олигурия, гемоглобин – от 100 до 80 г/л, дефицит ОЦК – от 20 до 29%, компенсированный метаболический ацидоз;

- 3-я степень – тяжелая кровопотеря: состояние тяжелое, пульс – больше 120 ударов в минуту, АД – ниже 80 мм рт. ст., ЦВД – 0, олигурия, гемоглобин – меньше 80 г/л, дефицит ОЦК – 30% и более, метаболический и дыхательный ацидоз.

Касаясь значимости объема кровопотери, необходимо отметить, что выход из сосудистого русла до 20-25% ОЦК мало опасен и хорошо компенсируется за счет включения экстернных механизмов адаптации. Быстрая потеря 50% крови от общего объема является, как правило, летальной.

2.3. Лабораторная и инструментальная диагностика.

Общий анализ крови

Данные анализа периферической крови зависят от срока, прошедшего от начала кровотечения.

Ранний период кровопотери (1–2 сутки) или рефлекторно-сосудистая фаза компенсации по И. А. Кассирскому и Г. А. Алексееву (1970) характеризуется генерализованным спазмом сосудов, компенсаторным поступлением в циркуляцию депонированной крови, вследствие чего показатели Hb и эритроцитов в единице объема крови у большинства больных остаются нормальными (или такими, какими они были до кровопотери). Однако абсолютное количество эритроцитов (абсолютная эритроцитарная масса) уменьшено.

В норме объем циркулирующих эритроцитов у мужчин составляет 29–30 мл/кг, а у женщин фертильного возраста — 22–23 мл/кг массы тела.

Однако у некоторых больных при очень большой степени кровопотери количество Hb и эритроцитов в единице объема крови может оказаться сниженным.

В раннем периоде кровопотери (через 3–4 ч) могут выявляться нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (вследствие увеличения выхода лейкоцитов из костного мозга под влиянием катехоламинов), а также увеличение количества тромбоцитов (до 500–800 и даже $1000 \cdot 10^9/\text{л}$), что, вероятно, является отражением значительной активации гемостаза для быстрой остановки кровотечения.

Второй период (2–3 день после кровотечения) или гидремическая фаза компенсации по И. А. Кассирскому и Г. А. Алексееву характеризуется поступлением в кровоток большого количества тканевой жидкости (аутогемодилюция) и восстановлением объема сосудистого русла. Эти процессы сопровождаются снижением показателей Hb и эритроцитов в периферической крови, при этом показатели МСНС и МСН остаются нормальными — развивается постгеморрагическая нормохромная анемия. МСV показатель в норме - анемия нормоцитарная. Она сохраняется около 4–5 дней. Более длительное существование этой анемии характерно для очень ослабленных, истощенных, обезвоженных больных.

Третий период наступает через 5–6 дней после кровотечения — это костномозговая фаза компенсации по И. А. Кассирскому и Г. А. Алексееву. Она обусловлена повышением продукции эритропоэтина почками и характеризуется повышенной пролиферацией клеток эритроцитарного ростка костного мозга, отражением чего является значительное увеличение содержания в крови молодых форм эритроцитов — ретикулоцитов. Наряду с этим в крови появляются и молодые формы лейкоцитов — палочкоядерные, юные (метамиелоциты), иногда даже миелоциты. Указанные изменения сопровождаются также лейкоцитозом, тромбоцитозом.

При отсутствии продолжающегося кровотечения и ненарушенном гемопоэзе через 2–3 недели картина крови полностью нормализуется.

Исследование костного мозга

Для постановки диагноза острой постгеморрагической анемии исследования костного мозга обычно не требуется. Характерными особенностями костно-мозгового пунктата являются признаки повышенной активности красного костного мозга, а в трепанобиоптатах можно видеть замещение жирового костного мозга красным.

Биохимический анализ крови

Биохимическое исследование крови существенных изменений не выявляет. Содержание сывороточного Fe после однократной потери крови при нормальных запасах Fe в депо может снизиться, но это снижение транзиторно и выражено незначительно. При сниженных до кровотечения запасах Fe в депо может развиться сидеропения и гипохромная железодефицитная анемия.

Иногда выявляется небольшое повышение содержания в крови аланиновой аминотрансферазы, что может быть объяснено транзиторной ишемией печени при обильном кровотечении.

Электрокардиография

При обильном кровотечении может отмечаться снижение амплитуды зубца T в стандартных и грудных отведениях, что является отражением дистрофических изменений миокарда.

2.4. Диагноз

Диагноз острой постгеморрагической анемии и геморрагического шока, как правило, затруднений не вызывает. Он базируется на основании вышеописанной клинической картины (симптомов кровотечения и геморрагического шока), а также указанных изменений периферической крови. Кроме того, принимается во внимание симптоматика основного заболевания, приводящего к развитию кровотечения. Следует еще раз обратить внимание на то, что анемия при умеренном (непрофузном) кровотечении развивается со 2–3 (иногда даже 4) дня после кровотечения.

2.5. Лечение

Важные первоочередные мероприятия при острой массивной кровопотере:

- покой и согревание пациента;
- остановка кровотечения (тампонада раны, наложение давящей повязки и жгута, экстренная хирургическая операция при продолжающемся внутреннем кровотечении);
- создание надежного доступа к кровеносному руслу (в/в инфузионный тракт): установка 1-2 систем для инфузий через иглы (канюли, катетеры) с широким просветом, прочно фиксированных в сосуде;
- ингаляция кислорода (не менее 4 л в 1 мин);
- управляемая гипотония (минимальный приемлемый уровень для взрослых – 80/40 мм рт.ст.);
- раннее начало инфузионно-трансфузионной терапии.

Проводимое лечение задается целью качественного и количественного восстановления сосудистой крови.

В порядке их значения проводятся следующие мероприятия:
а) пресечение кровотечения;

б) восстановление объема сосудистой крови;

в) восстановление массы эритроцитов.

Вместе с тем подбор терапевтического подхода делается в соответствии с количеством потерянной крови, по приведенным ниже критериям. Количество жидкостей, необходимых восстановлению объема сосудистой крови, оценивается из расчета общего количества последней по следующим данным Кривда и Манолеску (таблица 4).

Таблица 4.

Количество жидкостей, необходимых для восстановления ОЦК

	У мужчин (к % веса тела)	У женщин (к % веса тела)
С развитой мускулатурой	7,5	7,0
Норма	7,0	6,5
Худые	6,5	6,0
Ожирение	6,0	5,5

Для восстановления общего количества сосудистой крови применяются следующие средства: раствор декстрана, раствор белковой плазмы, кристаллоидный раствор, цельная кровь. Капельное вливание декстрана и крови составляет наиболее полезный способ восстановления массы сосудистой крови. Кровь показана лишь в случае потери более 20% кровяной массы. Назначение сосудопрессорных средств в принципе противопоказано.

Реакция на проводимое лечение оценивается по окраске и температуре покровов, наполнению вен (в основном яремных), исчезновению явлений аноксии, росту АД. В принципе, после преодоления исходного критического периода лечение анемии сводится к гигиено-диетическим мероприятиям. При нормальном костном мозге и адекватном количестве железа, восстановление всегда может быть самопроизвольным.

3. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

3.1. Обмен железа

Железо (Fe) — важнейший элемент, играющий большую роль во многих клеточных и тканевых функциях, включая транспорт кислорода, синтез нуклеотидов, митохондриальное дыхание и иммунную защиту.

Fe принимает участие в:

- 1) кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом;
- 2) активации и ингибировании целого ряда ферментов;
- 3) окислительно–восстановительных процессах;
- 4) реакциях кислородозависимого свободнорадикального окисления и антиокислительной системе;
- 5) росте и старении тканей;
- 6) синтезе стероидов;
- 7) метаболизме лекарственных препаратов;
- 8) синтезе ДНК, пролиферации и дифференциации клеток, регуляции генов;
- 9) механизмах общей и тканевой резистентности;
- 10) поддержании высокого уровня иммунной резистентности (при дефиците Fe подавляется нейтрофильная и бактерицидная активность, снижается количество и активность естественных киллерных Т-лимфоцитов, выработка антител В-лимфоцитами).

У взрослого здорового человека в среднем содержится около 3-4 г Fe (40-50 мг Fe/кг массы тела). До 50-60% всего Fe находится в гемоглобине, а примерно 30% входит в состав ФС – депо Fe. Депо Fe – величина непостоянная, и определяется разницей между поступившим и выделенным из организма Fe. Около 9% Fe находится в миоглобине (белке, переносящем кислород в мышцах). Приблизительно 1-4 % входит в состав более 100 ферментов (цитохромы, каталазы, пероксидазы, оксидазы, гидроксилазы и др.). Это важно знать, что при ЖДА страдает не только эритроидный росток, но и мышцы и быстроделющиеся ткани, в которых активно работают ферменты.

Метаболизм Fe в организме – один из самых высокоорганизованных процессов, при котором практически все Fe, высвобож-

дающееся при распаде гемоглобин и других железосодержащих белков, вновь утилизируется. Поэтому, несмотря на то что, ежедневно адсорбируется и выводится лишь малое количество Fe (1-3 мг/сут), его метаболизм очень динамичный (рис. 3).



Рис. 3. Гомеостаз железа в организме

Fe содержится во многих пищевых продуктах, с которыми оно поступает в организм. Большое количество Fe содержит соя, горох, шпинат, чернослив, изюм, рис, хлеб, мясо, рыба, печень и другие продукты.

В целом только малая часть Fe, содержащегося в продуктах, абсорбируется. Fe всасывается как в виде гемового (мясные продукты) так и негемового Fe (листовые овощи). Гемовое Fe лучше всасывается, на его усвоение не влияют другие компоненты пищи. Лучше всасывается Fe белков, содержащих гем (телятина), хуже из белков, содержащих ферритин и гемосидерин (печень). Эстрогены, соли кальция, оксалаты, фосфаты, танин, чай, кофе,

орехи, бобовые подавляют абсорбцию как гемового так и негемового Fe. Степень усвоения негемового Fe определяется рядом факторов, которые могут мешать или способствовать абсорбции.

Всасывание Fe в организме увеличивается при кровопотерях, беременности, усиленной мышечной работе, гипоксии.

При гастритах с пониженной секреторной функцией всасывание Fe почти не изменяется. Исследования с меченым Fe показали, что уровень соляной кислоты практически не влияет на всасывание пищевого Fe, как при достаточном насыщении организма Fe, так и при его дефиците.

Всасывание Fe в желудочно-кишечном тракте начинается с 12-перстной кишки и продолжается в тонком кишечнике (рис. 4). Процесс всасывания Fe включает в себя три этапа:

- 1– проникновение Fe в слизистую оболочку из просвета кишки;
- 2 – проникновение Fe из слизистой оболочки кишки в плазму;
- 3 – заполнение запасов Fe в слизистой оболочке и влияние этих запасов на всасывание.

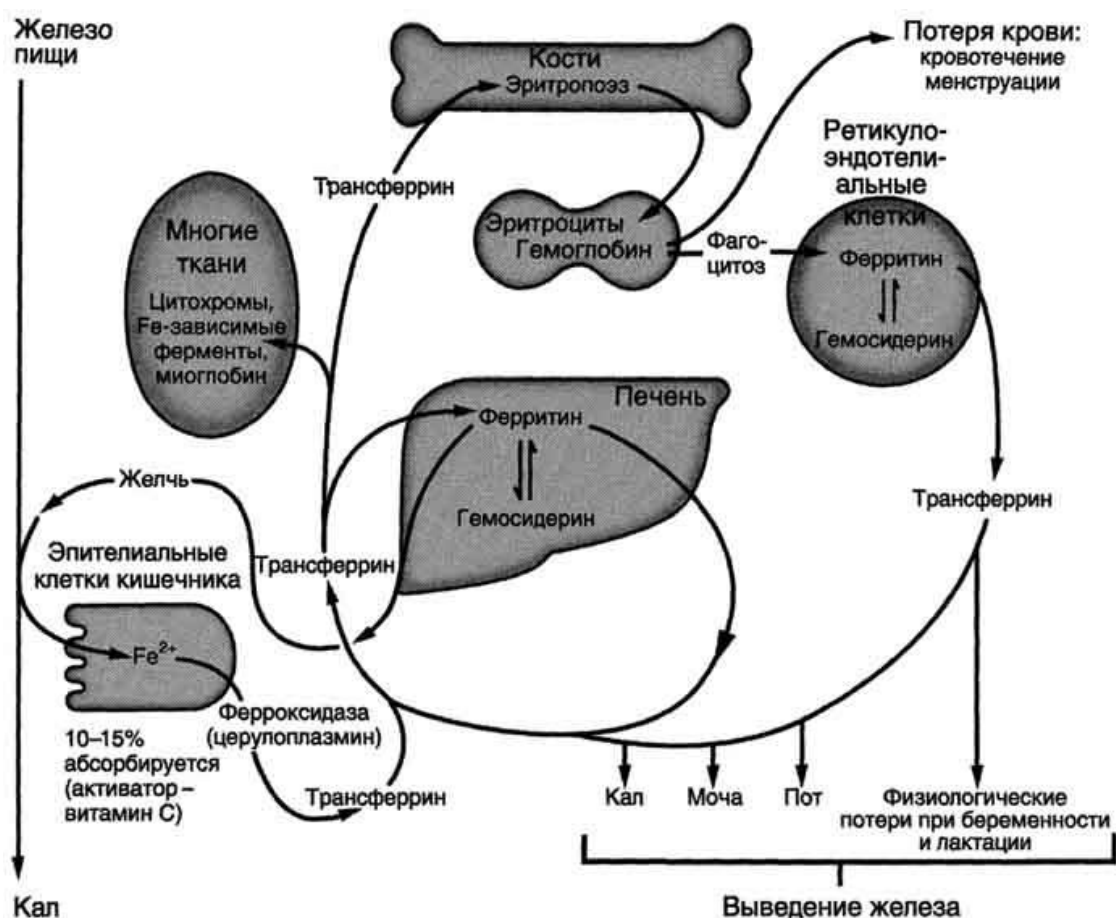


Рис. 4. Метаболизм железа в организме

При нормальном содержании Fe в организме значительная часть его проходит через слизистую оболочку кишки в ток крови, при этом определенная часть задерживается в слизистой. При повышенной потребности организма в Fe скорость его поступления в плазму из слизистой приближается к скорости проникновения в слизистую оболочку кишки. При этом железо практически в слизистой кишки не откладывается, большая часть его оказывается в плазме.

При избытке Fe в организме основная часть железа, проникшего в слизистую, остается в слизистой оболочке кишечника. Эпителиальная клетка кишечника, наполненная Fe, двигается от основания к концу ворсинки, затем слущивается и выделяется вместе с невсосавшимся Fe.

Возраст людей не влияет на интенсивность всасывания Fe в кишечнике. Замедляют усвоение Fe оксалаты, фосфаты, таннин. Содержащаяся в овощах и фруктах аскорбиновая кислота, фруктоза усиливают всасывание Fe. Кроме того, усиливают всасывание Fe янтарная, пировиноградная кислоты.

В кишечнике лучше всасываются соли 2-х валентного Fe, особенно при высокой концентрации его в кишечнике. 3-х валентное Fe почти не усваивается в организме. Большая часть 3-х валентного Fe образует нерастворимые соли (с фитином, таннинами и фосфатами) и выводятся с калом. Биодоступность 3-х валентного Fe из пищи и синтетических гидроокисных комплексов определяется скоростью освобождения Fe из них и концентрацией железосвязывающих белков (трансферрин, ферритин, муцины, мобилферрин).

В кишечнике через транспортёр 2-х валентных металлов всасываются только 2-х валентные ионы Fe, поэтому если в препарате содержится Fe^{3+} , его приходится восстанавливать до Fe^{2+} (например, с помощью витамина С или медьзависимой ферроредуктазы на мембране эритроцитов) (биодоступность 2-х валентных препаратов Fe 30-40%, 3-х валентных 10%).

В эритроцитах закисное 2-х валентное Fe превращается в 3-х валентное окисное Fe (феррооксидаза=церулоплазмин) для того, чтобы быть включенным в состав трансферрина и транспортироваться по всему организму.

Трансферрин синтезируется печенью. Он транспортирует железо не только из кишечника но и из разрушенных эритроцитов. В норме заняты 30% железосвязывающих рецепторов трансферрина плазмы. Молекулярный вес трансферрина большой, он не выделяется почками. В ответ на недостаток микроэлемента повышается транскрипция трансферриновой мРНК. Напротив, при исчезновении недостатка Fe синтез трансферрина прекращается. Трансферрин связывается специфическими рецепторами на мембранах ретикулоцитов, отдает клетке Fe и возвращается в циркуляцию в виде лишенного Fe апотрансферрина. Другим важным свойством трансферрина является способность к хелатированию Fe. Связывая Fe, трансферрин предохраняет клетки от токсического действия перекисей, супероксидных и гидроксильных радикалов, а также инфекции, лишая некоторые микроорганизмы возможности использовать Fe для метаболических целей.

Поступление комплекса Fe–трансферрин в клетку происходит при участии особого трансмембранного белка, экспрессия которого зависит непосредственно от потребности клетки в поглощении Fe. Комплекс трансферрин-трансмембранный белок подвергается эндоцитозу, и Fe освобождается от трансферрина при низком значении pH.

Fe хранится в виде ферритина (гидроокись Fe в белковой оболочке) и гемосидерина (молекулы Fe сгруппировались и потеряли белковую оболочку). Наиболее много ферритина в костном мозге, печени, ретикулоэндотелиальной системе).

При усиленном эритропоэзе снижается запас Fe, степень его адсорбции увеличивается (активность трансферрина повышается). Воспаление приводит к стимуляции продукции интерлейкина-6 (IL-6) макрофагами. IL-6 воздействует на гепатоциты и индуцирует продукцию ГП. ГП тормозит всасывание Fe в кишечнике и препятствует реутилизации Fe из клеток моноцитарно-макрофагальной системы.

Повышение продукции ГП приводит к гипоферремии, железодефицитному эритропоэзу и в настоящее время считается одним из ключевых факторов развития анемии воспаления (обмен железа при АХЗ рассматривается в соответствующем разделе).

Другой механизм регуляции процесса всасывания Fe в организме осуществляется посредством сигнальной системы: кост-

ный мозг (эритроидный росток) энтероциты двенадцатиперстной кишки. Данная связь осуществляется с помощью белков-регуляторов эритропоэза, находящихся в плазме крови. Сигналы в эритроидный росток костного мозга поступают от тканей, находящихся в условиях гипоксии, или непосредственно от самих эритроцитов (обратная связь конечным продуктом), в результате чего абсорбция Fe в кишечнике усиливается. Роль молекулярного посредника между клетками – потребителями кислорода – и клетками костного мозга – продуцентами содержащих Hb клеток эритрона – играет ЭПО, вырабатываемый в почках.

Потери железа из организма у мужчин и неменструирующих женщин составляют примерно 1 мг. У здоровых менструирующих женщин потери Fe за одну менструацию колеблются от 15 до 250 мг. Не менее 800-1000 мг Fe женщины теряют во время беременности, родов и лактации. Одна беременность и лактация у здоровой женщины не приводит к значительному снижению запасов Fe в организме.

3.2. Определение и распространенность

В настоящее время в клинической практике выделяют следующие железodefицитные синдромы:

- 1) абсолютный дефицит Fe (АДЖ);
- 2) функциональный дефицит Fe (ФДЖ);
- 3) депонирование Fe на фоне воспаления.
- 4) наследственные железodefицитные синдромы.

АДЖ ассоциируется с ЖДА. ФДЖ развивается у пациентов с нормальными запасами Fe в условиях повышенной потребности эритроидных костномозговых клеток предшественников в Fe, например, при лечении эритропоэзстимулирующими препаратами (ЭСП) без сопутствующей ферротерапии. Синдром депонирования Fe, имеющий отношение к повышенной продукции ГП на фоне воспаления, приводит к развитию АХЗ.

Наследственные железodefицитные синдромы

В данную группу ЖДС относят заболевания, которые развиваются вследствие мутаций известных генов, регулирующих обмен железа. К ним относятся: IRIDA (железо рефрактерная ЖДА) (мутация в гене Tmprss6), DMT1 мутации, гипотрансферрине-

мия, ферропортиновая болезнь (мутации в гене SLC 40 A1), ацерулоплазминемия, наследственная сидеробластная анемия (ALAS2 мутация), дефицит гемоксигеназы. Это редко встречающаяся патология, подозрение на которую возникает, когда при лабораторных признаках ДЖ у пациента с анемией отмечается резистентность к пероральным препаратам Fe при низкой эффективности внутривенной.

Необходимо напомнить о наследственных ЖДС, которые могут быть причиной ЖДА, резистентной к ферротерапии.

ЖДА — полиэтиологичное заболевание, развитие которого связано с дефицитом Fe в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.

ЖДА является одним из самых распространенных заболеваний в мире и стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста.

Распространенность анемии зависит от многих причин: социально-экономических условий проживания и питания (низкий социально-экономический статус большой доли населения, приводящий к недостаточному потреблению продуктов питания, богатых Fe), высокая частота использования редуцированных диет с целью контроля массы тела среди женщин фертильного возраста; кровотечений различной локализации, поражения паразитарными заболеваниями, низкая осведомленность населения о проблеме ДЖ (женщины группы риска!), большая доля женщин группы риска, находящихся вне медицинского контроля по поводу железодефицитных состояний, отсутствие подготовки к беременности с позиций диагностики и устранения ДЖ.

Экспертами ВОЗ было показано, что анемия чаще встречается в развивающихся странах и наиболее подвержены анемии две группы населения – дети раннего возраста и беременные женщины. ЖДА составляют 90% от всех анемий в детском возрасте и 75% от всех анемий у взрослых. По данным Росстата за 2019 г. в РФ ЖДА зарегистрирована у 1617,7 тыс. человек. Ежегодный прирост с 1992 по 2006 г. - 6,6% среди взрослых и 8,8% среди детей.

!!! Существуют объективные сложности сбора статистических данных по частоте ЖДА и ДЖ в РФ. Анемия, как правило,

выступает сопутствующей или фоновой патологией и ее могут не выставить в клинический диагноз.

Дневная потребность железа в мг:

- младенцы – 1 мг;
- дети – 0,5-1 мг;
- подростки – 2 мг;
- мужчины – 1 мг;
- менструирующие женщины – до 2,4 мг;
- беременные - до 3-3,7 мг.

Кодирование по МКБ-10:

Латентный ДЖ – E61.1

ЖДА – D50

Хроническая постгеморрагическая анемия - D50.0

Сидеропеническая дисфагия - D50.1

Другие ЖДА - .50.8

ЖДА неуточненная - D50.9

Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период - O99.0

3.3. ДЖ и ЖДА. Группы риска ДЖ. Классификация ЖДА

Существует два понятия — ДЖ и ЖДА. Железодефицит — это постепенное истощение запасов Fe в организме, а анемия — это крайнее проявление железодефицита, выражающееся снижением количества Hb. Пока концентрация Fe в сыворотке крови остается нормальной, хотя запас Fe в организме снижен или полностью отсутствует — клинические симптомы ЖДА отсутствуют. Это так называемый скрытый железодефицит.

В формировании ДЖ различают 3 стадии:

1. Предлатентный дефицит тканевых запасов Fe, определяемый по отсутствию гемосидерина в макрофагах костного мозга; косвенным признаком является повышение кишечной резорбции Fe.

2. Латентный ДЖ, проявляющийся гипосидеринемией, повышением общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови и концентрации протопорфирина в эритроцитах,

3. Манифестная форма ДЖ – ЖДА, отличающаяся от предыдущих стадий значительным снижением содержания Fe в организме, нарушением синтеза Hb и клиническими проявлениями болезни.

Предлатентный ДЖ характеризуется следующими признаками: анемия отсутствует, уровень Hb нормальный; сидеропенический синдром отсутствует, т. к. тканевой фонд Fe сохранен; уровень сывороточного Fe нормальный; запасы (депо) Fe снижены.

Уменьшение запасов Fe можно выявить с помощью следующих лабораторных методов:

а) определение ФС крови радиоиммунным методом. Содержание ферритина в крови составляет у мужчин 85-130 мкг/л, у женщин - 58-150 мкг/л. Достоверно о снижении запасов Fe говорит уровень ферритина менее 12 мкг/л.

б) десфераловый тест - больному внутримышечно вводится 500 мг десферала, после чего определяется содержание Fe в суточном количестве мочи. Десферал - это комплексон, являющийся продуктом жизнедеятельности актиномицетов, способный соединяться с Fe депо (ферритина и гемосидерина), затем это Fe выводится с мочой. У здорового человека при нормальном содержании Fe в депо содержание Fe в суточной моче после введения десферала составляет 0,6-1,6 мг. При снижении запасов Fe показатель ниже (0,4 мг или ниже);

в) стеральная пункция - при снижении депо Fe значительно уменьшается количество сидеробластов в костном мозге. Сидеробласты - это эритрокарициты, содержащие гранулы Fe; выявляются при специальной окраске стерального пунктата по Перлсу. В норме содержание сидеробластов в костном мозге 20-50%, при снижении запасов Fe количество их 15% и ниже.

Определяется повышение абсорбции 3-х-валентного Fe в ЖКТ, которое может превышать 50% (в норме – 10–15%).

ЛДЖ диагностируется на основании следующих признаков:

- анемия отсутствует, содержание Hb нормальное;
- имеются клинические признаки сидеропенического синдрома в связи со снижением тканевого фонда Fe;
- содержание сывороточного Fe снижено, что отражает уменьшение транспортного фонда Fe.

- ОЖСС повышена.

Если данные изменения прогрессируют, а ДЖ не восполняется, развивается ЖДА.

Во всех исследованиях, в которых оценивается масштаб проблемы, ДЖ представлен в значительно большей части популяции, чем ЖДА.

ЛДЖ – это многосторонняя проблема:

- утяжеляет течение терапевтической патологии (повышает риск летальности на 58%);
- увеличение материнской и младенческой смертности;
- рост инфекционной заболеваемости;
- снижение либидо, репродуктивной функции;
- снижение физической работоспособности и производительности труда;
- снижение качества жизни;
- ранний симптом ряда заболеваний (ранняя диагностика = хороший прогноз).

Группы риска ДЖ

1. Повышенная кровопотеря:

- обильные менструации;
- наличие любых заболеваний женской репродуктивной системы (особенно миомы матки (анемия в 70%) и заболеваний эндометрия);
- регулярное донорство крови;
- болезнь Рандю-Ослера;
- нарушения свертывания;
- внутрисосудистый гемолиз.

2. Нарушение всасывания Fe:

- НР–гастрит;
- атрофический гастрит;
- прием ряда лекарственных препаратов;
- бариатрические операции;
- воспалительные заболевания кишечника;
- резекция тонкого кишечника.

3. Нарушение поступления Fe с пищей:

- вегетарианство;
- алкоголизм;

- бедность.
- 4. Повышенная потребность в Fe;
 - подростковый возраст;
 - спорт;
 - беременность и лактация;
 - гемодиализ.

Классификация ЖДА

В соответствии с преобладающим механизмом развития железодефицита, выделяют анемии связанные с кровопотерей, нарушением всасывания, повышенной потребностью в Fe и особенностями диеты.

1. Вследствие кровопотери:
 - желудочно-кишечная;
 - при менструациях и родах;
 - легочная (гемосидероз легких);
 - через мочеполовой тракт (заболевания почек, гемоглобинурия);
 - рецидивирующие носовые кровотечения;
 - при заболеваниях органов кроветворения, геморрагических диатезах;
 - донорство.
2. Вследствие нарушения всасывания Fe:
 - резекция желудка и кишечника;
 - недостаточность поджелудочной Fe;
 - глютенная энтеропатия, спру;
 - болезнь Крона;
 - дефицит меди (нарушается механизм активного транспорта Fe и его утилизация в тканях)
3. Вследствие повышения потребности в Fe:
 - быстрый рост (недоношенные новорожденные дети, подростки);
 - беременность и лактация;
 - занятия спортом.
4. Вследствие недостаточного поступления Fe с пищей:
 - вегетарианство;
 - анорексии различного происхождения;
 - недостаточное питание.

3.4. Клинические проявления

У большинства пациентов с умеренной ЖДА клинические проявления отсутствуют. Однако в некоторых случаях можно наблюдать проявления сидеропенического и анемического синдромов. Симптомы сидеропении могут появляться уже на стадии ЛДЖ.

Для сидеропенического синдрома характерны:

- сухость кожи;
- изменения слизистых оболочек: "заеды" в углу рта, глоссит, атрофический гастрит и эзофагит;
- диспептические явления со стороны ЖКТ, затруднение глотания сухой и твердой пищи, таблеток, капсул (сидеропеническая дисфагия);
- ломкость и выпадение волос;
- изменения ногтей - поперечная исчерченность ногтей больших пальцев рук (в тяжелых случаях и ног), ломкость, расслаивание на пластинки (койлонихия) (рис.5);
- изменение обоняния - пристрастие больного к резким запахам лака, краски, ацетона, выхлопных газов автомобиля, концентрированных духов;
- изменения вкуса - пристрастие больного к глине, мелу, сырому мясу, тесту и др.;
- повышенная восприимчивость к инфекции (частые простудные заболевания);
- боли в икроножных мышцах;
- голубые склеры;
- синдром беспокойных ног.

Степень выраженности **анемического синдрома** определяется скоростью развития и прогрессией снижения содержания Hb в эритроцитах, а также степенью тяжести анемического синдрома, который, как правило, развивается при уровне Hb < 70-80 г/л и может проявляться следующими симптомами:

- бледность кожи и видимых слизистых оболочек;
- одышка;
- тахикардия;
- мелькание мушек перед глазами;

- приглушенность сердечных тонов;
- систолический шум на верхушке сердца;
- слабость, вялость, головокружение, раздражительность;
- обмороки;
- плохая переносимость физических нагрузок;
- снижение работоспособности, невозможность выполнять привычную работу;
- мышечная гипотония, гипотония мышц мочевого пузыря с развитием недержания мочи.



Рис. 5. Койлонихия

3.5. Диагностика

Диагноз ЖДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа.

3.5.1. Жалобы и анамнез

Следует выяснить, как началось заболевание (остро или постепенно), была ли анемия у родственников, какие препараты принимал больной (анемию вызывают многие лекарственные средства и алкоголь). Особое внимание уделяют на обнаружение жалоб сидеропенического и анемического синдрома.

3.5.2. Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам проведение физикального обследования при подозрении на ЖДА, необходимо обращать внимание на характерные признаки сидеропенического и анемического синдромов для верификации диагноза (УУР С, УДД 5).

При объективном исследовании обычно отмечается бледность кожных покровов и видимых слизистых, могут быть трещины в углах рта. В дифференциальной диагностике анемий следует помнить о важности выявления таких симптомов, как «сосудистые звездочки», «печеночные ладони», симптом «бабочки» (системная красная волчанка), изменения ногтей. Необходимо учитывать состояние тургора и эластичность кожи, наличие расчесов, различных высыпаний (геморрагии, телеангиоэктазии), изменения конфигураций суставов и объема движений в них.

Тщательно осматриваются язык (полированный язык при ЖДА), слизистая полости рта (кровоизлияния, состояние десен), наличие телеангиоэктазий при болезни Рандю-Ослера, склеры (наличие иктеричности, симптома Лукина-Либмана) и другие органы и системы. Затем необходимо провести обследование состояния всех доступных пальпации групп лимфоузлов, что имеет важное диагностическое значение. Последовательно пальпируются подчелюстные, шейные, надключичные, паховые группы лимфоузлов, определяют их величину, консистенцию, подвижность. Врачу необходимо тщательно обследовать грудные железы, щитовидную железу, ее величину, консистенцию.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ЖДА наблюдаются у многих больных. При аускультации сердца выслушиваются ослабление I тона и систолический шум на верхушке.

Несмотря на четко очерченную клиническую картину ЖДА, симптомы анемии и сидеропении обладают низкой диагностической ценностью и не позволяют уверенно диагностировать ЖДА. Решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования.

3.5.3. Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка Ht, исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов в крови с определением среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах, определение размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом с целью диагностики ЖДА (УУР С, УДД 5).

При ЖДА отмечается **снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН и МСНС соответственно), среднего объема эритроцитов (МСV)**. Количество эритроцитов может находиться в пределах нормы. Ретикулоцитоз - не характерен, но может присутствовать у пациентов с кровотечениями. Морфологическим признаком ЖДА является гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу. Перечисленные морфологические характеристики не позволяют отличить ЖДА от АХЗ, в основе которой лежит перераспределительный дефицит Fe, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли. Лабораторная дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ рассматривается в разделе АХЗ.

!!! Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЖДА исследовать сывороточные показатели обмена Fe - уровня ферритина в крови, уровня трансферрина сыворотки крови, железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), исследование уровня Fe сыворотки крови и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ), для верификации наличия абсолютного ДЖ (УУР С, УДД 5).

!!! Отличительными признаками истинной ЖДА являются низкий уровень **ФС**, отражающий истощение тканевых запасов Fe, и повышенные показатели ОЖСС и трансферрина. Показатели сывороточного Fe и коэффициент НТЖ в типичных случаях снижены, однако наличие нормальных и даже повышенных показателей не исключает диагноз ЖДА, поскольку прием пациентом накануне исследования железосодержащих препаратов, мясная диета или предшествующая (за 10-14 дней) трансфузия эритроцитарной массы могут сильно исказить показатель сывороточного Fe и, соответственно, коэффициент НТЖ, что необходимо учитывать при оценке результатов исследования. Развитию ЖДА предшествует период ЛДЖ, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного Fe и ферритина на фоне нормального уровня Hb.

▪ **ФС <30 мкг/л – наиболее чувствительный и специфичный маркер абсолютного ДЖ. Менее 15 нг/мл ФС при нормальном уровне СРБ – ЖДА.**

▪ Однако при наличии воспаления (СРБ > 5 мг/л) и/или НТЖ <20% показателем дефицита железа является ФС <100 мкг/л.

Микроцитарная гипохромная анемия является характерным морфологическим признаком β-талассемии, тяжелые формы которой ассоциируются с глубокой анемией и выраженными признаками перегрузки Fe (повышенные показатели ФС и НТЖ, сниженные – трансферрина и ОЖСС). Однако легкие субклинические формы талассемии, протекающие с легкой микроцитарной гипохромной анемией, зачастую расцениваются как железодефицитные без исследования сывороточных показателей метаболизма Fe, что влечет за собой назначение неадекватной ферротерапии, способной привести к ускоренному развитию тканевой перегрузки Fe.

Основные лабораторные тесты для диагностики ЖДА (пример)

MCV < 80 fl MCH < 28 пг/л MCHC < 320 г/л
RDW >14,5 %
(Ret-He < 28 пг HYP0 > 10%)

Rt – 2-12 % (повышен при ретикулоцитарном кризе на фоне эффективной терапии препаратами Fe)

ФС < 30 нг/мл при нормальном СРБ и < 100 нг/мл при повышенном СРБ

СЖ < 12,5 мкмоль/л (норма у женщин 8,9 – 31,2 мкмоль/л)

ОЖСС > 65 мкмоль/л (норма 40,6 – 62,5 мкмоль/л).

НТЖ < 16 % (норма 20 – 45 %).

ЭПО > 100 МЕ/л при Hb < 100 г/л (норма 5 – 30 МЕ/мл).

Рекомендуется: у всех пациентов с ЖДА проводить комплекс исследований для выяснения причины развития ЖДА и диагностики сопутствующей патологии: анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины,

щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза); анализ мочи общий (УУР С, УДД 5).

Результаты перечисленных базовых исследований могут указывать направление дальнейшего диагностического поиска. Оценка биохимических показателей функции печени необходима для правильной интерпретации параметров обмена Fe, так как нарушение белково-синтетической функции печени может приводить к нарушению продукции трансферрина. Нарушение функции почек может приводить к развитию как относительного, так и АДЖ. Оценка других биохимических показателей используется при дифференциальной диагностике с анемиями иной этиологии.

Не рекомендуется проводить исследования костного мозга для подтверждения диагноза ЖДА за исключением отдельных случаев (УУР С, УДД 5).

Необходимость в проведении пункции и трепанобиопсии костного мозга может возникнуть в случаях упорной, резистентной к лечению анемии и/или при наличии других цитопений (лейко- или тромбоцитопении). При ЖДА в костном мозге какие-либо опатологические признаки не определяются, клеточность, как правило, нормальная, реже отмечается умеренная гиперплазия. Характерной особенностью костного мозга при ЖДА является уменьшение количества сидеробластов – эритрокариоцитов, содержащих гранулы Fe (в норме 20-40%).

ЖДА необходимо дифференцировать с анемиями, осложняющими течение хронических воспалительных и опухолевых заболеваний (АХЗ), а также с гипохромными анемиями, протекающими с перегрузкой Fe: α - и β -талассемии, порфирии, свинцовая интоксикация.

Выявление ЖДА требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии.

Рекомендуется: всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии: рентгенография или КТ органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости, забрю-

шинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы; ЭКГ (УУР С, УДД 5).

Рекомендуется: всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА мужского пола, а также женщинам в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами, проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в ЖКТ, либо его исключения (УУР С, УДД 5). Исследование верхнего (ЭГДС) и нижнего (колоноскопия или КТ-колоноскопия) отделов ЖКТ проводится у всех взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом ЖДА мужского пола и у женщин в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами. Выявление по данным ЭГДС эзофагита, эрозий или язв не должно рассматриваться в качестве основной причины ЖДА до момента исследования нижних отделов ЖКТ. При недоступности или наличии противопоказаний к колоноскопии, а также при незавершенной колоноскопии возможно выполнение КТ-колоноскопии или видеокапсульной колоноскопии. В случаях, когда источник кровопотери в верхнем и нижнем отделах ЖКТ найти не удастся, необходимо провести эндоскопическое исследование тонкой кишки (интестиноскопию). Это исследование целесообразно провести с использованием метода видеокапсульной интестиноскопии. В случае обнаружения при видеокапсульной интестиноскопии патологии, требующей морфологической верификации диагноза и/или элиминации источника кровотечения, может быть применен метод баллонно-ассистированной интестиноскопии.

Наиболее трудными для диагностики являются кровопотери в замкнутые полости, которые наиболее часто встречаются при эндометриозе - эктопическом разрастании эндометрия, чаще всего в мышечном и подслизистом слоях матки, реже - экстрагенитально. При этом излившееся с кровью Fe повторно не используется для эритропоэза, что приводит к развитию ДЖ. Аналогичная ситуация в виде кровопотерь в замкнутые полости наблюдается при изолированном легочном сидерозе, а также гломических опухолях, возникающих в замыкающихся артериях и встречаю-

щихся в некоторых артерио-венозных анастомозах, например, в легких, плевре. Эти опухоли, особенно при изъязвлении, могут приводить к кровопотерям и развитию ЖДА.

Другими источниками кровопотерь могут быть носовые кровотечения, главным образом, у пациентов с геморрагическими диатезами (наследственная телеангиэктазия иммунная тромбоцитопения и др.), гематурии различного происхождения (хронический гематурический нефрит, IgA-нефропатии, мочекаменная болезнь, перманентный внутрисосудистый гемолиз), ятрогенные кровопотери (частые повторные заборы крови для исследований), кровопускания (при эритремии).

Рекомендуется: у пациентов детского возраста с ЖДА определять содержание антител к тканевой трансглутаминазе или содержание антител к эндомиозию в крови для исключения целиакии (УУР С, УДД 5). Целиакия может приводить к нарушению всасывания Fe в ЖКТ вследствие аутоиммунного повреждения слизистой кишечника, а также вследствие хронического скрытого кровотечения.

3.6. Лечение

Принципы лечения ЖДА:

● Невозможно устранить ЖДА без препаратов Fe, только диетой.

● ЖДА необходимо лечить препаратами Fe.

● ЖДА следует лечить в основном препаратами Fe для приема внутрь.

● Не следует прибегать к гемотрансфузиям при ЖДА без жизненных показаний.

● Не следует прекращать лечение препаратами Fe после нормализации Hb, необходимо продолжать его до насыщения Fe депо (нормализация ферритина).

Коррекция питания при ЖДА:

• Гемовое Fe (мясные продукты, печень, почки, сердце, яйца) биодоступность >15%.

• Негемовое Fe (фрукты, овощи, крупы), биодоступность <10%.

• Гемовые формы Fe мало подвержены влиянию пищевых и секреторных факторов.

Снижают абсорбцию Fe:

- танины, содержащиеся в чае;
- карбонаты, оксалаты, фосфаты;
- этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта;
- молоко, растительные волокна, отруби;
- антацидные препараты, тетрациклины.

Повышают абсорбцию Fe:

- аскорбиновая, лимонная, янтарная кислоты;
- фруктоза, цистеин, сорбит;
- никотинамид.

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

Для лечения и профилактики используют пероральные препараты Fe^{2+} или пероральные препараты Fe^{3+} , наиболее часто – Fe сульфат. Количественный и качественный состав лекарственных препаратов Fe сильно варьирует: высоко- и низкодозированные, односоставные и комбинированные. В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза Fe для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день. У детей доза солевых препаратов Fe зависит от возраста и составляет 3 мг/кг в сутки у детей до трех лет, у детей старше трех лет – 45–60 мг в сутки, у подростков – до 120 мг в сутки.

Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор (чаще на прием Fe^{2+} препаратов), которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты Fe во время еды или снижая их дозу. Применение высокодозированных препаратов Fe сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ. Длительность лечения определяется глубиной исходного железодефицита и может варьировать от 1 до 3 месяцев. Лечение целесообразно сочетать с назначением по-

ливитаминов для полноценного обеспечения пластических процессов.

Лечение пероральными препаратами железа

Рекомендуется всем пациентам с ЖДА назначение препаратов Fe в лекарственной форме для перорального применения с целью возмещения дефицита Fe в организме. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения (УУР С, УДД 5).

Применение препаратов Fe в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее препараты Fe в высоких дозах, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов.

Дозы препарата зависят от тяжести состояния. Чем тяжелее проявления анемии, тем выше доза суточного приема Fe, но не более 200 мг в сутки. Если тяжелых проявлений анемии нет, то назначаем стандартные дозы, которые прописаны в рекомендациях не более 120 мг в сутки.

Все препараты Fe для перорального применения можно разделить на двухвалентные и трехвалентные (см. таблицу 1а в справочном материале: основные пероральные препараты Fe²⁺ для лечения ЖДА, таблицу 2а: некоторые современные препараты Fe³⁺ для парентерального введения).

На рис.6 представлены препараты солей Fe²⁺ для пероральной терапии.

Препарат	Форма соединения железа в препарате	Количество активного железа в препарате (мг)
Актиферрин композитум	Сульфат железа	34,5 в 1 капсуле
Гемофер пролангатум	Сульфат железа	105 в 1 драже
Гино-тардиферон	Сульфат железа	80 в 1 таблетке
Сорбифер дурулес	Сульфат железа	100 в 1 таблетке
Тардиферон	Сульфат железа	80 в 1 таблетке
Тотема	Глюконат железа	50 в 10 мл
Ферамид	Хлорид железа	15 в таблетке
Ферро-градумет	Сульфат железа	105 в 1 таблетке
Фелол	Сульфат железа	47 в 1 таблетке
Фенюльс	Сульфат железа	45 в 1 капсуле
Гемофер	Хлорид железа	1,5 в 1 капле

Рис. 6. Препараты солей Fe^{2+} для пероральной терапии

Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного Fe одинакова. Соли двухвалентного Fe наиболее популярны среди железосодержащих препаратов. Обычно используют простые соли двухвалентного Fe, так как они самые дешевые. Сульфат Fe – самый распространенный препарат. Всасываемость препаратов Fe^{2+} в 3-4 раза превышает Fe^{3+} , препаратами двухвалентного Fe быстрее можно достигнуть нормальных показателей Hb (для Fe^{2+} препаратов от 2 недель до 2 месяцев, для Fe^{3+} - 2-4 месяцев), насыщения депо Fe (для Fe^{2+} препаратов 3-4 месяцев, для Fe^{3+} - 5-7 месяцев).

В процессе лечения ЖДА пероральными препаратами двухвалентного Fe могут возникать следующие проблемы:

- передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус; окрашивание эмали зубов и десен;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30—35% приступивших к лечению), что свидетельствует о низкой комплаентно-

сти к лечению ЖДА пероральными препаратами двухвалентного Fe.

Другая причина негативного влияния солей двухвалентного Fe – **оксидативный стресс** (из-за свободных радикалов, образующихся в процессе преобразования Fe^{2+} в Fe^{3+}), оказывающий негативное влияние на физиологические процессы в различных органах и тканях.

Частоту и выраженность нежелательных явлений со стороны ЖКТ можно уменьшить, если препарат Fe принимать с пищей или сразу после нее. Можно сократить частоту приема препарата до 1 раза в день на ночь.

Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании пероральных препаратов трехвалентного Fe, имеющих следующие свойства и преимущества:

- высокую безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений; отличная переносимость;
- отсутствие пигментации десен и зубов, приятный вкус;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания; наличие антиоксидантных свойств.

Перечисленные свойства пероральных препаратов трехвалентного Fe обеспечивают высокую комплаентность к лечению ЖДА. При назначении комплексов Fe, таких как Fe^{3+} -гидроксид полимальтозный комплекс (МАЛЬТОФЕР®), который не взаимодействует ни с пищей, ни с другими медикаментами, частота нежелательных реакций может быть снижена до уровня плацебо.

Jacobs и соавт. (2000) проводили сравнение эффективности лечения ЖДА сульфатом железа и полимальтозатом железа (Мальтофер). Эффективность была практически одинаковой.

НО! 21(44,7%) из 47 больных, получавших сульфат Fe, и только 15(12,5%) из 120 больных, получавших Мальтофер®, были вынуждены отказаться от лечения из-за развившихся побочных эффектов в ходе терапии ($p < 0.00002$).

Fe^{3+} -гидроксид полимальтозный комплекс (МАЛЬТОФЕР®)

Ведет себя в процессе абсорбции совершенно иначе по сравнению с солями Fe^{2+} . Препарат медленно всасывается и захватывается сывороткой. При этом Fe быстро включается в

дальнейшие стадии обмена, за счет чего в сыворотке определяются очень низкие уровни содержания Fe. В таблице 5 представлены дневные дозировки мальтофера®.

Таблица 5.

Дневные дозировки мальтофера®

Дневные дозы	Форма	ЖДА	ЛДЖ	Профилактика
Недоношенные	капли	1-2 на кг веса 3-5 месяцев		
Младенцы до года	капли сироп	10-20 2,5-5 мл (25-50 мг)	6-10 1,5-2,5 мл (15-25 мг)	2-4 0,5-1 мл (5-10 мг)
Дети (1-12 лет)	капли сироп	20-40 5-10 мл (50-100 мг)	10-20 2,5-5 мл (25-50 мг)	4-6 1-1,5 мл (10-15 мг)
Подростки, взрослые и кормящие женщины	капли сироп табл.	40-120 10-30 мл 1-3 (100-300 мг)	20-40 5-10 мл 1 (50-100 мг)	4-6 5-10 мл (10-15 мг)
Беременные женщины	капли сироп табл.	80-120 20-30 мл 2-3 (200-300 мг)	40 10 мл 1 (100 мг)	20-40 5-10 мл (50-100 мг)

Из препаратов Fe²⁺ можно рассмотреть применение сорбифера дурулеса®.

Сорбифер дурулес®

Содержит в одной таблетке необходимую суточную дозу – 100 мг элементарного Fe. Удобный прием 1 таблетка в день. Улучшенное всасывание за счет комбинации 100 мг элементарного Fe и 60 мг аскорбиновой кислоты. Замедленное высвобождение ионов железа, позволяющее избежать пиковых concentra-

ций в кишечнике, что улучшает переносимость терапии. Таблетки, покрытые оболочкой, принимают внутрь, не разжевывают, нельзя делить, запивая $\frac{1}{2}$ стакана жидкости. Технология «Дурулес» разработана для улучшения переносимости препаратом железа. Отсутствие воздействия на слизистую ротовой полости, пищевода и желудка. Активное вещество освобождается из матрикса в течение 6 часов, отсутствие пиковых концентраций Fe в просвете кишечника. Терапия препаратом Сорбифер Дурулес хорошо переносится в 95% случаев, благодаря технологии замедленного высвобождения "Дурулес".

Средняя суточная потребность человека в аскорбиновой кислоте составляет 83 мг в сутки. Сорбифер Дурулес содержит 60 мг аскорбиновой кислоты, дозу близкую к необходимой суточной норме потребления, поэтому его применение не может привести к избытку аскорбиновой кислоты.

На рис. 7 представлен режим и дозы приема сорбифера дурулеса® для профилактики ДЖ и лечение ЛДЖ и ЖДА различных степеней тяжести.

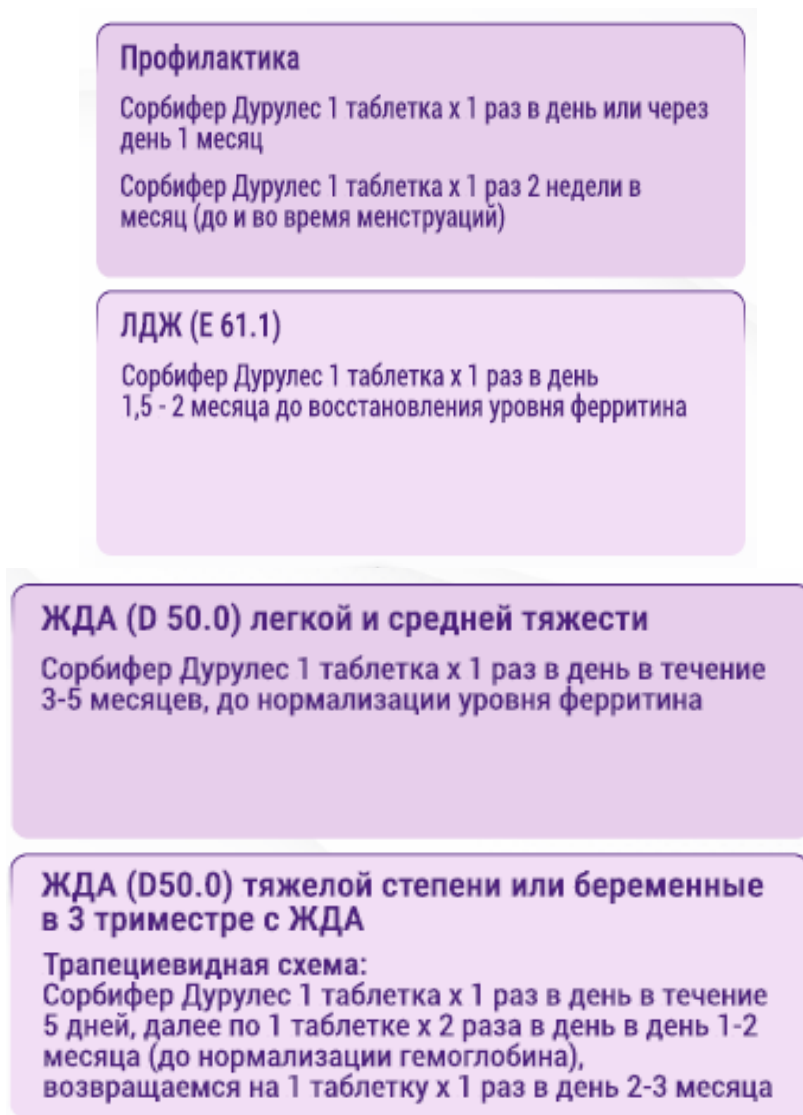


Рис. 7. Режим и дозы приема сорбифера дурулеса® для профилактики ДЖ и лечение ЛДЖ и ЖДА различных степеней тяжести

Лечение парентеральными препаратами железа

Рекомендуется назначение парентеральных препаратов Fe^{3+} пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов Fe в лекарственной форме для перорального применения для достижения излечения. Длительность терапии рассчитывается индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и степени дефицита железа (УУР С, УДД 5).

Причины резистентности ЖДА к ферротерапии:

- Ошибочный диагноз ЖДА (анемия на фоне ОРВИ и др.).
- Неадекватный метод определения Hb.
- Отказ от приема препаратов Fe (до 60% у беременных).

● Наличие латентных или протекающих в стертой форме сопутствующих заболеваний: острые и хронические инфекции, гестационный пиелонефрит и другие.

● Недостаточная доза препарата, употребление железосодержащих препаратов с другими лекарствами, способными значительно снизить абсорбцию Fe в желудочно-кишечном тракте (антациды, злоупотребление чаем или кофе)

● Неконтролируемые кровотечения.

● Синдром нарушенного всасывания Fe (H. pylori-инфекция, целиакия).

● Неадекватно низкая степени тяжести анемии продукция ЭПО.

Основные показания для парентеральной ферротерапии:

1. Резистентность к пероральной ферротерапии (отсутствие ретикулоцитарного криза через 7-10 дней ферротерапии, повышение Hb меньше 10 г/л через 30 (14) дней терапии).

2. Непереносимость пероральных препаратов Fe (тошнота, рвота, запоры, поносы).

3. Синдром нарушенного всасывания Fe (синдром мальабсорбции, энтериты, болезнь Крона).

4. Необходимость в ферротерапии во время обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

5. Хронические кровопотери, превышающие поступление Fe в виде пероральных препаратов.

6. Сочетанное применение препаратов Fe с эритропоэз-стимулирующими препаратами (пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах).

7. В случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов Fe и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами).

Внутривенные инфузии препаратов Fe сопряжены с опасностью анафилактического шока (1% пациентов), развитием перегрузки Fe и токсических реакций, связанных с активацией ионами Fe свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов).

Внутримышечное введение препаратов Fe не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения.

Парентеральные препараты железа:

- Сахарат железа (Венофер).
- Декстран железа низкомолекулярный (Космофер).
- Железа карбоксимальтозат (Феринжект).
- Железа III гидроксид олигоизомальтозат (Монофер).

Феринжект®

Состав: В 1 мл препарата содержит 50 мг Fe. Форма выпуска: флаконы 2 мл №5, флаконы 10 мл №1. Произведено: Вифор Интернэшнл, Швейцария.

Вводится в инъекции и инфузии. На рис. 8. представлены дозы и режим введения феринжекта® в виде инъекции и инфузии.



Рис. 8. Дозы и режим введения феринжекта® в виде инъекции и инфузии

Гемотрансфузионная терапия

Рекомендуется проведение гемотрансфузионной терапии по индивидуальным показаниям пациентам с ЖДА тяжелой степени и пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, если есть риск декомпенсации состояния на фоне анемии (УУР С, УДД 5).

Мониторинг эффективности лечения препаратами железа на этапе лечения

Рекомендуется проводить контроль эффективности лечения ЖДА путем мониторинга показателей гемограммы и сывороточных показателей обмена Fe (ферритин, ОЖСС и трансферрин) у всех пациентов, получающих лечение препаратами Fe (УУР С, УДД 5).

!!! Эффективность лечения пациентов с ЖДА определяется по динамике клинических и лабораторных показателей. Самочувствие пациентов начинает улучшаться через 5-6 дней после начала ферротерапии, содержание ретикулоцитов повышается через 8-12 дней, содержание Hb возрастает через 2,5-3 недели и нормализуется в большинстве случаев через месяц или позже. По окончании курса лечения препаратами Fe необходимо контролировать показатели Hb ежемесячно в течение года для определения необходимости поддерживающей ферротерапии.

3.7. Профилактика и диспансерное наблюдение

Проблема дефицита Fe – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА и ЛДЖ – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в Fe - составляет около 1–2 мг, ребенка – 0,5–1,2 мг. Обычная диета обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного Fe в день. В ЖКТ (двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% Fe, содержащегося в пище.

Рекомендуется дополнительное назначение профилактических доз лекарственных препаратов Fe лицам из группы риска развития ЛДЖ и ЖДА (УУР С, УДД 5):

- детям, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки);
- детям, родившимся недоношенными, находящимся на грудном вскармливании, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными Fe, или до введения прикорма (2 мг Fe на 1 кг массы тела в сутки);
- детям и взрослым, у которых невозможно устранить причину развития железодефицитного состояния (хроническая кровопотеря при менометроррагиях, заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушениями всасывания (мальабсорбция, целиакия и др.) или рецидивирующими кровотечениями (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и др.); пациенты на программном гемодиализе; пациенты с неоперабельными опухолями любой локализации, сопровождающимися рецидивирующими кровотечениями;
- взрослым лицам, соблюдающим вегетарианскую или веганскую диету;
- донорам, регулярно осуществляющим донации крови.

Рекомендуется проводить вторичную профилактику ДЖ при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров. Профилактика железодефицита подразумевает проведения скрининговых исследований для выявления ЖДА или ЛДЖ. При проведении скрининга следует ориентироваться на изменения лабораторных показателей общего анализа крови: Hb, Ht, MCV и MCH. Сывороточные показатели метаболизма железа (СЖ, ОЖСС, ФС, НТЖ), обладающие высокой специфичностью в выявлении дефицита Fe, следует использовать для подтверждения диагноза ЖДА или ЛДЖ (УУР С, УДД 5).

У детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно. Среди детей школьного возраста и мальчиков подросткового возраста скрининговому обследованию для выявления анемии подлежат дети, имеющие ЖДА в анамнезе или особые потребности,

обусловленные состоянием здоровья или низким поступлением железа с пищей.

Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление Fe и предшествующий диагноз ЖДА).

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ЖДА проводится в нашей стране в течение одного года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние пациента. Перед снятием пациента с диспансерного наблюдения выполняется общий (клинический) анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

3.8. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию: развитие симптомов декомпенсации ЖДА.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию: диспансерное обследование, в том числе при первичной постановке диагноза ЖДА умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации: регресс симптомов декомпенсации ЖДА, окончание обследования для выявления причины ЖДА.

4. СИДЕРОБЛАСТНЫЕ (СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ) АНЕМИИ

Сидеробластные, или сидероахрестические, анемии - это анемии вследствие нарушения синтеза Hb и утилизации Fe.

Различают первичную (идиопатическую) сидеробластную анемию и вторичные (симптоматические) сидероахрестические анемии вследствие хронической интоксикации свинцом («свинцовая» анемия) или хронического дефицита витамина B₆ (вита-мин B₆-дефицитная анемия).

Патогенетический механизм сидероахрестических анемий - **нарушение обмена порфиринов** в организме с торможением синтеза протопорфирина и порфиринового кольца. Вследствие этого нарушаются включение Fe в структуру порфиринового кольца, синтез гема и Hb, тормозится эритропоэз и развивается гипохромная анемия. Другие проявления нарушения утилизации Fe - его избыток в организме и высокая концентрация Fe в плазме крови.

Вследствие дефицита Hb в эритроцитах картина периферической крови при сидеробластной анемии очень похожа на ЖДА - **гипохромная анемия с низкими лабораторными показателями цветового показателя, МСН, МСНС**. Характерны морфологические изменения эритроцитов, аналогичные железодефицитным состояниям и ЖДА, - **гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов**. В отличие от ЖДА, при сидероахрестической анемии размеры эритроцитов нормальные, микроцитоз не наблюдается, показатель МСV не снижен.

По клиническому анализу крови дифференцировать ЖДА и сидеробластную анемию очень сложно. Дифференциальный диагноз основан на определении биохимических показателей обмена железа, которые при сидероахрестических анемиях диаметрально противоположны таковым при ЖДА. Для сидеробластных анемий характерна **гиперферремия с высокой концентрацией Fe в сыворотке крови, а показатели ОЖСС и ЛЖСС, наоборот, снижены**.

Для верификации диагноза необходима **стеральная пункция с цитологическим исследованием костного мозга (миелограмма)**. В костном мозге можно обнаружить избыток Fe и

большое количество сидеробластов (эритробласты с гранулами железа).

Вследствие нарушения утилизации Fe и его избытка в организме при сидероахрестической анемии часто развивается **вторичный гемохроматоз** с отложениями Fe в различных органах и тканях. Для гемохроматоза наиболее характерны гиперпигментация кожи с аспидно-серым оттенком (отложение Fe в коже), вторичный сахарный диабет (отложение Fe в поджелудочной железе) и пигментный цирроз печени (отложение Fe в печени).

Препараты Fe неэффективны и противопоказаны при сидеробластных анемиях. Для коррекции нарушений обмена Fe и его избытка в организме рекомендуется Десферал® (Десферин) по 500-1000 мг внутримышечно или внутривенно от 2-3-х раз в неделю до 2-3-х раз в месяц (в зависимости от тяжести проявлений болезни). Для лечения анемии, стимуляции синтеза Hb и эритропоэза необходимы большие дозы витаминов группы B – B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты.

5. АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5.1. Определение и распространенность

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) (ранее называлась анемией перераспределения Fe) — группа анемий, возникающая при длительном течении различных хронических инфекционных, воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваний и имеющая черты железодефицитной. В развитии заболевания играют роль новые факторы обмена Fe — гепсидин (ГП), ферропортин (ФП), в результате чего оно носит черты ЖДА. Такая анемия может быть отдифференцирована от истинной ЖДА при помощи ряда новых тестов. Одним из таких тестов является ГП. Также имеются различия в количестве ферритина сыворотки (ФС) крови и эритроцитов, а также ФП.

Жалобы пациента, течение заболевания и прогноз зависят от длительности и выраженности хронического заболевания, приведшего к анемии. Немаловажен и сопутствующий дефицит Fe, который способен отягощать течение АХЗ.

Разграничение АХЗ и ЖДА имеет важное практическое значение: некорректная трактовка пациента с АХЗ, как имеющего дефицит Fe влечет за собой неэффективную терапию препаратами Fe с риском развития осложнений («перегрузки» Fe и развитием гемосидероза внутренних органов).

В то же время лечение препаратами Fe может даже ухудшить состояние, в свете чего дифференциальная диагностика этой формы от истинной ЖДА имеет важное практическое значение. Лечение АХЗ требует лечения основного заболевания. Поскольку анемия обычно характеризуется легкой степенью тяжести, проведение гемотрансфузий, как правило, не требуется.

Выявление пациентов с АХЗ является крайне актуальным для плановой помощи. По распространенности АХЗ занимает второе место среди анемий после ЖДА и также является всегда вторичной. В группе лиц пожилого возраста доля АХЗ достигает 30-50%. Проблема АХЗ остается одной из наиболее актуальных в клинике внутренних болезней. Сложность проблемы обусловлена многими причинами: многочисленными этиологическими факторами, разнообразием проявлений и выраженностью клинических симптомов, сложностью диагностики и лечения таких пациентов.

5.2. Патогенез

АХЗ - сложный в патогенетическом отношении ответ организма на длительно протекающий опухолевый, инфекционный, воспалительный или аутоиммунный процесс. Патогенез этой анемии сложен, его основные составляющие - нарушение синтеза ЭПО и чувствительности к нему клеток-предшественниц эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (ФНО- α , ИЛ-ны), нарушения метаболизма железа. Тактика лечения АХЗ определяется степенью ее тяжести, характером основного заболевания, способствующего развитию анемии, и сопутствующими заболеваниями. Своевременная диагностика и адекватная терапия АХЗ благоприятно сказывается на течении основного заболевания инфекционно-воспалительного, иммунного и онкологического происхождения.

В таблице 6 указаны основные причины возникновения АХЗ.

Таблица 6.

Основные причины возникновения анемии хронических заболеваний

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронических болезней	Предположительная распространенность анемии при данном заболевании (%)
Инфекции (острые и хронические) <ul style="list-style-type: none"> • вирусные (в том числе ВИЧ, гепатиты) • бактериальные • паразитарные • грибковые 	18 – 95
Рак <ul style="list-style-type: none"> • гемобластозы • солидные опухоли 	30 – 77
Аутоиммунные реакции <ul style="list-style-type: none"> • ревматоидный артрит • системная красная волчанка • заболевания соединительной ткани • васкулиты • саркоидоз • заболевания кишечника 	8 – 71
Хроническая реакция трансплантат против хозяина после органной трансплантации	8 – 70

Основные моменты патогенеза

5.2.1. Особенности обмена железа

Гомеостаз Fe в организме подробно рассматривается в разделе ЖДА.

Абсорбция Fe, его рециркуляция, хранение и утилизация являются процессами связанными, но дистанционно удаленными. Поэтому естественно было предположить, что существует гуморальный регулятор, влияющий на эти процессы. Как установлено в последние годы, роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет ГП. ГП является 25-

аминокислотным пептидом, богатым цистеином, который синтезируется в печени. Человеческий ГП образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника. Пропептид ГП кодируется мРНК, генерируемой из 3-го экзона USF-2 гена, расположенного на хромосоме 19. ГП ингибирует высвобождение Fe в плазму, уменьшая количество ФП. ФП богаты такие Fe-экспортирующие клетки, как энтероциты, гепатоциты и макрофаги. ГП связывается с ФП, вызывая, по-видимому, конформационные изменения. Это приводит к эндоцитозу и последующей лизосомальной деградации комплекса ГП-ФП, в результате чего уменьшается клеточный экспорт Fe. Следовательно, взаимодействие ГП и ФП препятствует оттоку железа в плазму, способствуя гипоферремии.

Контроль гомеостаза Fe ГП представляет собой классическую систему эндокринной регуляции. ГП регулирует уровень Fe, и, в свою очередь, производство ГП регулируется уровнем Fe в кровообращении в депо печени: когда Fe в избытке, производство ГП увеличивается, чтобы ограничить поглощение Fe из пищи и выпуск его из депо; когда же имеется потребность в Fe, производство ГП уменьшается, что позволяет Fe поступать в плазму для удовлетворения потребности в нем. Производство ГП также регулируется эритропоэтической деятельностью через гормон эритроферрон и, возможно, другими медиаторами, гарантируя подавление уровня ГП, когда железо нужно для синтеза гемоглобина.

Кроме того, экспрессия ГП индуцируется воспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6, ИЛ-22, ФНО- α , активин В и липополисахариды. Считается, что это механизм иммунной защиты для уменьшения доступности Fe для внеклеточных патогенов, так как присутствие Fe создает благоприятные условия для роста и размножения бактерий.

В условиях воспаления развивается перепроизводство ГП. Такие хронические воспалительные заболевания, как воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) и ревматологические заболевания вызывают повышение уровня ГП, гипоферремию и анемию.

Для АХЗ характерно также удержание Fe макрофагами, что ведет к ограничению его доступности эритроидным предше-

ственникам и железодефицитному эритропоэзу. Макрофаги имеют различные пути связывания железа. Важнейшие из них:

1. эритрофагоцитоз;
2. связывание Fe через трансмембранный белок — двухвалентный металлотранспортер-1;
3. связывание Fe через РРТФ;
4. связывание Fe через Hb/гемопексин — гаптоглобиновый комплекс с участием CD91 или CD164.

Про- и противовоспалительные цитокины различным образом нарушают захват Fe эритроидными предшественниками. ФНО- α увеличивает эритрофагоцитоз через стимуляцию таргентных рецепторов макрофагов и повреждает эритроциты, в результате уменьшается длительность жизни эритроцитов. Интерферон- γ (ИФН- γ) и липополисахариды увеличивают транспорт сывороточного Fe в активированные макрофаги. В то же время ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 увеличивают трансферрин-опосредованный транспорт Fe в активированные макрофаги. Вместе с тем ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 содействуют хранению Fe в макрофагах путем стимуляции экспрессии ферритина. Описанные выше сложные и многочисленные механизмы обеспечивают поступление Fe в макрофаги и его хранение.

Важно учитывать, что клетки высвобождают Fe через белок ФП. Экспрессия мРНК ФП (способность к высвобождению Fe макрофагами) снижается под воздействием липополисахариды и ИФН- γ , что приводит к задержке Fe в моноцитах и макрофагах.

На рис.9 представлена роль гепцидина в регуляции гомеостаза Fe при воспалении.

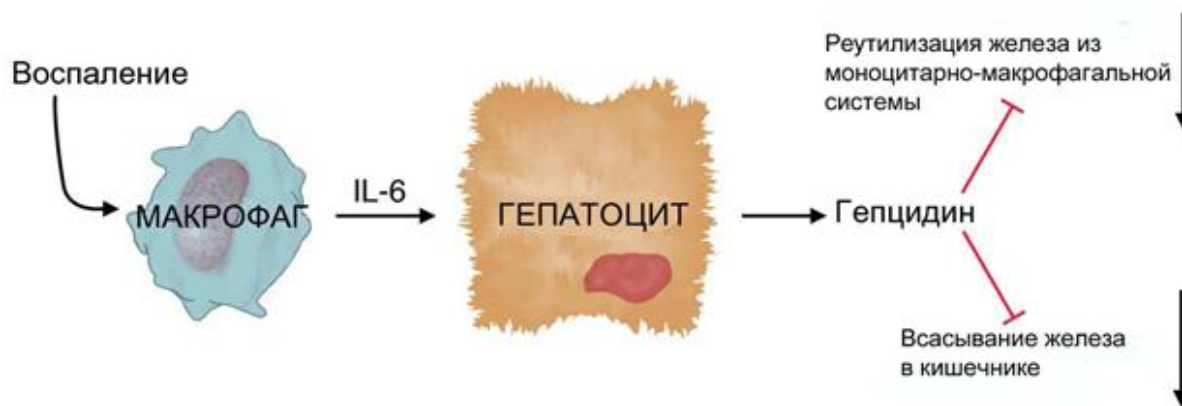


Рис. 9. Роль гепцидина в регуляции гомеостаза железа при воспалении

5.2.2. Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза

Это следующий (за нарушениями обмена Fe) важнейший фактор развития АХЗ. Он может быть связан с проапоптотическими эффектами ИФН- γ , ИФН- α , ФНО- α и ИЛ-1 в отношении клеток-предшественниц эритропоэза. Кроме того, эти же цитокины снижают экспрессию рецептора ЭПО, а также нарушают синтез ЭПО, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне ограниченной доступности Fe для эритропоэза, приводят к ингибированию пролиферации эритроидных предшественников.

Белки острой фазы воспаления могут эффективно связывать ТФ и ингибировать опосредованный им захват Fe эритроидными предшественниками. Таким образом, блокируется их пролиферация и дифференцировка. Кроме того, у больных АХЗ может развиваться дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, что приводит к нарушению пролиферации эритроидных предшественников. И наконец, у онкологических больных лучевое и химиотерапевтическое воздействия могут усиливать анемию посредством прямого токсического воздействия на костный мозг.

5.2.3. Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина

Это третий фактор развития АХЗ. ЭПО оказывает центральное регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток. Цитокины ИЛ-1 и ФНО- α прямо ингибируют продукцию ЭПО *in vitro*, что, вероятно, обусловлено образованием под их влиянием реактивных кислородных радикалов. Ответ эритроидных предшественников на ЭПО обратно пропорционален степени тяжести хронического заболевания и количеству циркулирующих цитокинов: при высокой концентрации ИФН- γ и ФНО- α требуется значительно больше ЭПО, чтобы восстановить формирование эритроидных колониеобразующих единиц.

У больных с воспалительными реакциями выработка ЭПО снижается в соответствии с выраженностью анемии, и его концентрация оказывается недостаточной для поддержания нормального уровня Hb. После связывания с рецептором ЭПО активирует гены семейств сигнальных трансдукторов и активаторов

транскрипции. При АХЗ эти процессы повреждаются и регулируются воспалительными цитокинами по принципу отрицательной обратной связи.

5.3. Диагностика и дифференциальная диагностика

Обычно АХЗ — умеренная нормохромная (реже гипохромная) и нормоцитарная (реже микроцитарная), выраженность которой невелика. Уровень Hb редко снижается до менее 70 г/л.

Основа диагностики — наличие у пациента длительно текущего хронического заболевания. Обычно его природа опухолевая, инфекционно-воспалительная или аутоиммунная. Если «фоновое» заболевание отсутствует, то диагноз АХЗ маловероятен.

Клинические проявления АХЗ во многом зависят от заболевания, с которым она ассоциирована. Наблюдается прямая связь между степенью АХЗ и тяжестью основного заболевания. Анемизация усиливает клинические проявления при поражении артерий, снабжающих головной мозг и нижние конечности, усугубляет сердечную недостаточность, при заболеваниях легких анемия обостряет гипоксический синдром.

При умеренной и легкой степени тяжести первичных заболеваний концентрация Hb обычно составляет 100–110 г/л, при тяжелых может снижаться до 80–90 г/л и ниже. Если степень снижения концентрации Hb не соответствует тяжести первичного заболевания, необходимо искать другую (специфическую) причину анемии, в первую очередь кровотечение и гемолиз.

Достаточно часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА

Диагноз основан на отличиях в гомеостазе Fe. Диагностика АХЗ требует оценки состояния обмена Fe. Как правило, адекватно оценить запасы Fe в организме можно, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина.

Уровень ферритина прямо пропорционален накоплению Fe в макрофагах и гепатоцитах, если при этом нет инфекции или воспалительного процесса. Его снижение имеет 100 % специфичность в отношении выявления железодефицитных состояний.

В то же время уровень ферритина может быть нормальным или даже повышенным у больных АХЗ. Причиной этого служат

два обстоятельства: 1. Повышенный уровень ферритина отражает запасы Fe ретикуло-эндотелиальной системы; 2. повышенная экспрессия ферритина может быть индуцирована воспалением, поскольку он относится к провоспалительным цитокинам.

Иными словами, уровень ферритина не отражает запасы Fe у пациентов с воспалительными процессами так, как это происходит у лиц без воспаления. Что касается опухолевых и аутоиммунных заболеваний, то обычно здесь также присутствует воспалительный компонент.

Концентрация сывороточного Fe и насыщение ТФ могут быть снижены как при ЖДА, так и при АХЗ и не играют большой роли в дифференциальной диагностике между ними.

Напротив, концентрация ТФ, нормальная или низкая у больных АХЗ, бывает значительно повышена у больных ЖДА. Повышен и уровень РРТФ, когда доступность Fe для гемопоэза снижена, т. е. у больных ЖДА. И наоборот, уровень РРТФ у больных АХЗ близок к нормальным значениям.

Кратковременная ферротерапия (~10 дней) может быть использована как тест на определение характера анемии. При ЖДА она приводит к повышению уровня Hb на 25–30 г/л, при АХЗ — только к незначительному его повышению.

Когда диагноз АХЗ установлен или предполагается с высокой степенью вероятности, ключевым вопросом служит определение типа ДЖ: является ли он абсолютным (истинным) или функциональным.

Принципиальная разница между ними состоит в том, что при АДЖ его назначение приводит к быстрому потреблению эритроидными клетками-предшественницами и активации эритропоэза, компенсируя тем самым анемию. В то же время у пациентов с ФДЖ такое назначение будет бесполезным, несмотря на то, что имеются признаки нехватки железа.

В этом случае важную роль играет тщательный сбор анамнеза. АХЗ с АДЖ обнаруживается у больных с потерей крови из-за гастроинтестинальных и урологических опухолей, маточных кровотечений, воспалительных заболеваний кишечника и гастроинтестинальных инфекций. Признаки кровопотери могут быть заподозрены уже при подробном расспросе больного или

его родственников. Назначенное с целью верификации хронической кровопотери обследование может помочь в этом.

Лабораторными признаками АХЗ с абсолютным дефицитом Fe служат (в порядке значимости): 1. Высокий уровень РРТФ. 2. Сниженное насыщение ТФ Fe. 3. Увеличение количества ТФ. 4. Уменьшение количества Fe и ФС.

Определение соотношения уровня РРТФ к логарифму уровня ферритина может помочь установить потребность в Fe для эритропоэза. Соотношение менее 1 наблюдается при АХЗ с ФДЖ, в то же время соотношение более 3 указывает на АДЖ.

Исследование количества гипохромных эритроцитов и, что еще более важно, гипохромных ретикулоцитов может быть полезно для определения доступности Fe клеткам эритропоэза. Повышенное их количество свидетельствует о недостатке Fe, а значит, эритроцит работает в условиях его дефицита. На это может указывать также снижение среднего содержания Hb в одном эритроците (МСН) и среднего объема эритроцита (МСV). Важный признак истинного ДЖ — уменьшение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках-предшественницах костного мозга при специальной окраске (по Перлсу).

Несмотря на потенциал ГП в диагностике заболеваний, вызванных нарушениями обмена Fe, в настоящее время доступные анализы на ГП используются только в научно-исследовательских целях. Несколько иммунологических и масс-спектрометрических методов анализа продемонстрировали достоверное измерение ГП в сыворотке крови, плазме и моче. Иммунологические анализы на ГП, такие как ELISA (от англ. «Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay» — твердофазный иммуноферментный анализ), могут быть более подходящими для крупномасштабного количественного анализа благодаря своей высокой производительности и относительно низкой стоимости по сравнению с масс-спектрометрическими методами анализа. Однако большинство иммунологических методов анализа определяют общее количество ГП, не различая биоактивный ГП полной длины (гепсидин-25) от меньших по длине изоформ (гепсидин-20, -22, -24). Полагают, что эти изоформы возникают в связи с деградацией ГП полной длины в кровообращении и их концентрация может быть выше при ХБП, где клиренс ГП нарушен. Расщепление ГП может

также произойти во время хранения образца при комнатной температуре. Остается неясным, будет ли важно для диагностики заболеваний, вызванных нарушениями обмена Fe, измерение отдельных изоформ ГП.

Центральная роль ГП в патогенезе многих заболеваний, вызванных нарушениями обмена железа, предполагает, что анализы на ГП должны стать полезным инструментом для диагностики и клинического ведения этих заболеваний. Весьма вероятно, что в недалеком будущем в установлении диагноза АХЗ с истинным дефицитом Fe важную роль будет играть определение уровня ГП. При высоком уровне можно будет предполагать, что имеется нехватка Fe и эритропоэз работает в условиях его дефицита.

На рис. 10. и таблице 7 представлены основные моменты дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ.

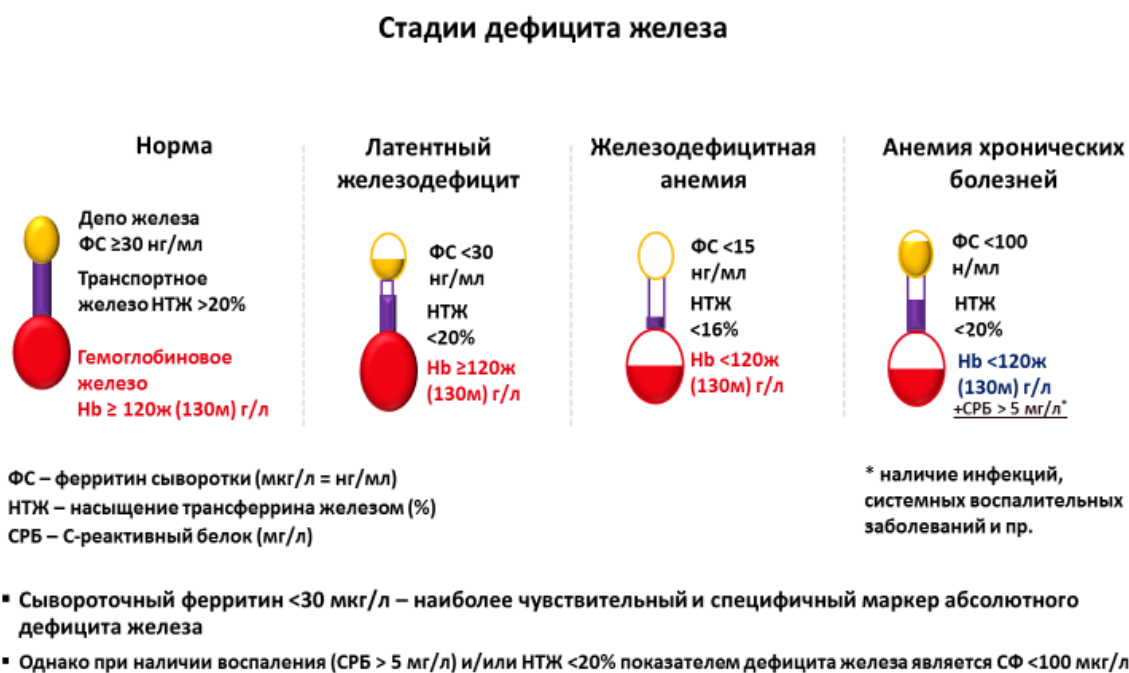


Рис. 10. Основные лабораторные показатели в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ

Таблица 7.

Уровни некоторых лабораторных показателей при ЖДА и АХЗ

Лабораторные показатели	АХЗ	ЖДА	АХЗ+ЖДА
Гемоглобин	↓	↓	↓
Железо сыворотки	↓	↓	↓
ОЖСС	↓ или N	↑	↓
НТЖ	N	↓	↓ или N
ФС	N или ↑	↓	↓ или N
сТФР (РРТФ)	N	↑	N или ↑
сТФР / log ФС	↓ (< 1,6)	↑ (>1,6)	↑ (>1,6)
Гепсидин	↑	↓	вариабельный

5.4. Лечение

Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии.

В лечении АХЗ можно выделить три основных направления:

1. Переливание компонентов крови. 2. Назначение препаратов Fe. 3. Применение стимуляторов эритропоэза.

5.4.1. Переливание компонентов крови

Это широко распространенное вмешательство, дающее быстрый эффект. **Переливание эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов абсолютно показаны пациентам с угрожающей жизни анемией (Hb менее 65 г/л).** Трансфузии эритроцитов при АХЗ могут применяться у больных с выраженной анемией (Hb менее 80 г/л), если она осложнена острой кровопотерей. При хронической анемии нет необходимости в проведении гемотрансфузий даже в случаях тяжелой анемии, поскольку она развивается постепенно, и пациент адаптируется к ней. Трансфузии оправданы при угрожающем жизни состоянии, наличии выраженных симптомов со стороны сердечно-сосудистой и легочной

систем (тахикардия, одышка), затрудняющих повседневную жизнь пациента. Однократно переливается 2–4 Ед. эритроцитарной массы. Не следует стремиться быстро скорректировать тяжелую анемию, так как при этом возникает риск последующей гиперволемии и сердечной недостаточности. Основываясь на доступных данных, крайне сложно определить влияние трансфузий на результат лечения больных АХЗ, а также на течение основного заболевания.

5.4.2. Назначение препаратов железа

Мнения о целесообразности терапии Fe больных АХЗ неоднозначны. Одним из аргументов против такой терапии при АХЗ служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки могут использовать поступающее Fe для своей жизнедеятельности. Кроме того, терапия Fe в условиях длительной иммунной активации способствует образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, которые могут вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Терапия Fe не рекомендуется у пациентов с АХЗ без дефицита Fe при высоком или нормальном уровне ферритина (> 200 мкг/л) из-за риска развития побочных эффектов и перегрузки железом.

Fe обязательно должно включаться в терапию АХЗ с признаками АДЖ. Препараты Fe рекомендуется назначать преимущественно парентерально, поскольку всасывание Fe из 12-перстной кишки при АХЗ подавлено ГП. Парентеральное введение Fe усиливает ответ на ЭПО. При этом введение Fe не сопровождается инфекционными осложнениями, поскольку в данном случае оно, по-видимому, потребляется в большей степени эритроцитарным ростком, чем микробными агентами.

5.4.3. Применение стимуляторов эритропоэза

У больных с АХЗ обосновано применение агентов, усиливающих эритропоэз — в частности рекомбинантного ЭПО. Патогенетический эффект ЭПО заключается в противодействии антипролиферативному влиянию цитокинов, стимуляции захвата Fe и синтеза гема в эритроидных предшественниках.

Показанием к терапии ЭПО у пациента с АХЗ следует считать уровень Hb менее 100 г/л, и почти всегда требуется лечение ЭПО, если уровень Hb ниже 80 г/л. ЭПО вводят в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю или 30 000–40 000 МЕ 1 раз в неделю. Это обычно соответствует дозе 100–200 МЕ/кг на введение. Дарбэпоэтин- α вводится в дозе 150 мкг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз в 3 недели. Более подходящим считается подкожное введение ЭПО, так как оно имеет предпочтительную фармакокинетику.

Клинический эффект терапии ЭПО проявляется в коррекции анемии и снижении потребности в переливаниях крови. Скорость ответной реакции на терапию ЭПО у больных АХЗ широко варьирует, однако имеется четкий дозозависимый эффект. Продолжительность лечения имеет особое значение. Не стоит ожидать значимого клинического эффекта раньше, чем через 4 недели от начала лечения, обычно он наступает через 6 недель. Это обусловлено тем, что восстановление эритроидного ростка костного мозга в ответ на ЭПО происходит постепенно и достигает максимальной активности только после нескольких недель.

Особое значение имеет целевой уровень Hb. Большинство экспертов считают целевым уровень 110 г/л. Он является оптимальным, так как позволяет избежать неконтролируемого роста уровня Hb, продолжающегося после отмены ЭПО.

В случае гиперкоагуляционного синдрома, развивающегося при анемиях на фоне злокачественных, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний и особенно при восстановлении уровня Hb на фоне противоанемической терапии, показано применение средств дезагрегантного действия: малых доз аспирина, плавикса, тиклида и при показаниях — трансфузий свежезамороженной плазмы под контролем коагулограммы.

Несколько стратегий противодействия влиянию ГП при АХЗ находятся в стадии разработки (таблица 8). Они включают супрессоры производства ГП, вещества, его нейтрализующие и вещества, препятствующие его соединению с ФП.

Планирование терапевтических подходов при АХЗ

Терапевтический подход	Целевые заболевания	Способ действия	Агенты
Антагонисты гепсидина	АХЗ	Супрессоры производства ГП	Противовоспалительные препараты
			Стимуляторы эритропоэза
			Ген, подавляющий гепсидин, и его регуляторы
		Вещества, нейтрализующие пептид гепсидина	Антигепсидиновые антитела
			Антикалины*
			Спигелмеры**
		Вещества, препятствующие соединению ГП с ФП	Антиферропортиновые антитела
Тиоловые модификаторы			

*Антикалины — это искусственные белки, которые способны связываться с антигенами, либо с белками и молекулами малых размеров. Они используются вместо моноклональных антител. В отличие от антител, антикалины в 8 раз меньше размером, состоят из примерно 180 аминокислот, что позволяет им проникать в межклеточное пространство тканей и связываться с молекулами малых размеров. Также в отличие от антител, они устойчивы при температурах до 70⁰С и могут быть получены от бактерий, таких как E.coli, в больших количествах.

** Спигелмеры (L-РНК аптамер, от нем. «Spiegel»-зеркало) — это искусственные олигонуклеотиды, названные так из-за того, что являются зеркальным отражением природных олигонуклеотидов. Они обладают высокой устойчивостью к разложению нуклеаз. Спигелмеры способны связывать молекулы, такие как пептиды, белки и вещества с низкой молекулярной массой, таким образом, по механизму действия они сходны с антителами. Сами спигелмеры имеют низкую антигенность. Они имеют высокую устойчивость в сыворотке крови, так как менее подвержены расщеплению гидролитическими ферментами, а также быстро выводятся из организма почками из-за своей низкой молекулярной массы. В настоящее время спигелмеры проходят клинические испытания.

АХЗ — сложный в патогенетическом отношении компонент ответа организма на длительно протекающий опухолевый, инфекционный, воспалительный или аутоиммунный процесс. АХЗ является следствием искаженного обмена Fe, сниженного ответа на ЭПО и значительной активности про- и противовоспалитель-

ных цитокинов. Роль универсального гуморального регулятора метаболизма Fe выполняет пептид ГП, который ингибирует высвобождение железа в плазму. При длительно протекающих опухолевых, инфекционных, воспалительных или аутоиммунных процессах имеет место перепроизводство ГП, что приводит к гипоферремии, железодефицитному эритропоэзу и, как следствие, к АХЗ. Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии.

6. АНЕМИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) представляет собой один из вариантов АХЗ. В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, ответственных за относительную недостаточность эритропоэза.

Кодировка по МКБ -10: D63.0 – Анемия при новообразованиях.

6.1. Этиология и патогенез

Анемия является одной из самых частых проблем во время лечения пациентов со ЗН и часто присутствует уже при постановке диагноза. На фоне интенсивной противоопухолевой терапии распространенность анемии у пациентов значительно возрастает, при этом тяжесть анемии и соответственно потребность в заместительной гемотрансфузионной терапии увеличиваются с повышением интенсивности химиотерапии.

Патогенез анемии у пациентов со ЗН достаточно сложен и связан как с прямыми, так и с опосредованными эффектами опухолевого процесса на организм.

К ним относятся: кровотечения, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, миелотоксические эффекты химиотерапии, избыточная продукция провоспалительных цитокинов и связанные с ними нарушения метаболизма Fe и эритропоэза. Совокупность указанных патофизиологических реакций, выраженных в той или иной мере, приводит к нарушению процессов пролиферации, дифференцировки и созревания костномозговых эритроидных коммитированных предшественников.

В патогенезе анемии у пациентов со ЗН можно выделить 3 основных аспекта:

- анемия, как проявление паранеопластического процесса;
- анемия, индуцированная химиотерапией;
- анемия, вызванная другими причинами.

Паранеопластический процесс характеризуется повышенной продукцией ряда провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ , которые ответственны за развитие анемии на фоне злокачественного опухолевого процесса. Характерными патофизиологическими чертами АЗН являются:

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов, связанное с опосредованным действием ФНО- α и ИЛ-1;
- нарушение метаболизма Fe вследствие повышенной продукции ГП, который уменьшает всасывание Fe в ЖКТ и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной системы;
- супрессия эритроидных предшественников, вызванная действием ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ ;
- снижение продукции ЭПО в почках из-за прямого ингибирующего действия ФНО- α , и ИЛ-1.

Результаты проведенных исследований постулируют дефектный эритропоэз, как главную причину анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Большинство режимов химиотерапии подавляют пролиферацию клеток предшественников гемопоэза в костном мозге.

Ряд противоопухолевых препаратов (цисплатин, карбоплатин) непосредственно и избирательно подавляют продукцию ЭПО в почках, снижая чувствительность перитубулярных фибробластов к гипоксии. Некоторые противоопухолевые препараты, блокирующие синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК) (антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид) или секрецию белка (винкристин), вызывают угнетение синтеза ЭПО.

Другими причинами развития анемии у пациентов со ЗН могут быть:

- кровотечения (экзогенные кровотечения, внутриопухолевые кровоизлияния);
- гемолиз (аутоимунный, микроангиопатический);
- вытеснение нормальных ростков кроветворения в костном мозге опухолевыми клетками при гемобластозах или метастазах солидных опухолей;
- ДЖ, фолатов, витамина B₁₂;
- нарушение функции почек;
- интеркуррентные заболевания.

6.2. Диагностика

6.2.1. Жалобы и анамнез

Всем пациентам с подозрением на АЗН, а также всем пациентам установленным диагнозом АЗН на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для исключения возможных других причин анемии (УУР С, УДД 5).

При сборе у пациента жалоб выясняют наличие у него следующих симптомов (наличие гипоксического синдрома):

- сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;
- головокружение, шум в ушах;
- слабость, повышенная утомляемость.

При сборе у пациента анамнеза выясняют наличие возможных других причин анемии:

- кровотечения (острые и хронические);
- гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический);
- интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные, болезни почек);
- ДЖ, фолатов, витамина В₁₂ (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).

6.2.2. Физикальное обследование

Всем пациентам с подозрением на АЗН, а также всем пациентам с установленным диагнозом АЗН на каждом врачебном приеме **рекомендуется** визуальное исследование, пальпация, перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови (УУР С, УДД 5).

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, симптомов гемической гипоксии, возможных признаков декомпенсации анемического синдрома.

При физикальном обследовании обращают внимание на выявлении следующих признаков:

- бледность кожных покровов, видимых слизистых (желтушность кожи и слизистых при гемолизе);
- тахикардия, тахипноэ;

- приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
- вялость.

Следует отметить, что большинство жалоб и симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания, опухолевой интоксикации и побочные эффекты проводимой химиотерапии.

Причины декомпенсации хронической анемии:

- повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;
- дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии.

Ранние признаки декомпенсации:

- затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);
- усиленное использование мышц живота для дыхания;
- раздувание крыльев носа.

Признаки острой декомпенсации:

- форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);
- изменение психического состояния;
- ослабление периферического пульса;
- застойная сердечная недостаточность;
- гепатомегалия;
- плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).

При осмотре врач должен оценивать, как объективные физикальные симптомы анемии (бледность кожных покровов и видимых слизистых, тахикардия, тахипноэ), так и субъективные симптомы анемии при активном целенаправленном расспросе самого пациента или его родственников.

6.2.3. Лабораторные и инструментальные диагностические исследования

Пациентам с клиническими симптомами анемии **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка Ht, исследование уровня эритроцитов в крови и исследование

уровня ретикулоцитов с целью диагностики и дифференциальной диагностики анемии (УУР С, УДД 5).

Учитывая, что большинство симптомов анемии являются неспецифическими, наиболее доступным, объективным и основополагающим методом диагностики анемии является лабораторное определение концентрации Hb в крови.

АЗН, как правило, носит гипорегенераторный, нормоцитарный, нормохромный характер.

Пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями анемии **рекомендуется** исследование статуса Fe, включающее исследование уровня Fe сыворотки крови, исследование НТЖ, исследование уровня ферритина в крови с целью определения характеристики анемии и дифференциальной диагностики с ЖДА (УУР С, УДД 5).

Определение ФС рекомендовано, как наиболее надежный тест для диагностики ДЖ («золотой стандарт»).

При обследовании пациентов со ЗН надо учитывать, что ДЖ может быть абсолютным (снижение ФС менее 10 мкг/л), и функциональным с нарушением мобилизации Fe из макрофагов при сохраненном адекватном пуле хранения (снижение коэффициента НТЖ меньше 20%, ФС менее 10 мкг/л).

Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить В₁₂ или фолиеводефицитную анемию **рекомендуется** определение уровня витамина В₁₂ (цианкобаламина) и фолиевой кислоты в сыворотке крови (УУР С, УДД 5).

Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить гемолитическую анемию **рекомендуется** проведение тестов на гемолиз (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)) (УУР С, УДД 5).

Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить скрытое желудочно-кишечное кровотечение **рекомендуется** исследование кала на скрытую кровь (УУР С, УДД 5).

Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениями можно заподозрить нарушение почечной функции **рекомендуется** исследование уровня креатинина в крови и/или определение клиренса креатинина (**УУР С, УДД 5**).

Инструментальные диагностические исследования

Пациентам, у которых по клиническим и лабораторным проявлениям можно заподозрить кровотечение, **рекомендуется** проведение инструментальных исследований для уточнения и остановки источника кровотечения (**УУР С, УДД 5**).

Вид инструментального исследования определяется клинической картиной – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), фиброколоноскопия (ФКС), фибробронхоскопия (ФБС), УЗИ брюшной полости, УЗИ почек, обзорный рентгеновский снимок брюшной полости и другие.

6.3. Консервативное лечение

Всем пациентам при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии **рекомендуются** трансфузии эритроцитарной массы (**УУР С, УДД 5**).

На сегодняшний день нет научно обоснованных стандартов и инструкций, которые бы четко определяли показания к использованию трансфузий эритроцитов, также, как и нет четких критериев лечебной эффективности трансфузий.

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

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

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

Все педиатрические онкологические пациенты должны получать облученную, обедненную лейкоцитами эритроцитную массу. Было показано, что лейкоредукция достоверно уменьшает риск фебрильных негемолитических трансфузионных реакций, а также передачу инфекционных патогенов, в частности, цитомегаловируса. Облучение эритроцитной массы предотвращает развитие трансфузионно-ассоциированной реакции трансплантат-против-хозяина у иммунокомпромитированных пациентов.

Общим правилом для принятия решения о необходимости гемотрансфузии во врачебной практике является ориентация, прежде всего, на клинические показатели, такие как:

- клинические симптомы и функциональные показатели анемии (прежде всего скорость ее нарастания);
- наличие или отсутствие сердечно-сосудистых и/или дыхательных симптомов, анемической гипоксии, нарушений со стороны ЦНС;
- физическое состояние и активность ребенка;
- отсутствие методов альтернативной терапии.

Концентрация Hb изолированно не может служить абсолютным критерием необходимости гемотрансфузий. Поэтому решение всегда должно быть результатом клинического суждения лечащего врача, и основываться в первую очередь на объективных признаках гипоксии, принимая во внимание сопутствующие факторы риска (кровотечения, интеркуррентные инфекции, предстоящая химио/лучевая терапия и др.).

Обычная доза трансфузии эритроцитной массы составляет 10 мл/кг. У детей должна использоваться эритроцитная масса, хранившаяся сравнительно короткое время (до 5-7 дней), т.к. посттрансфузионная выживаемость перелитых эритроцитов снижается с увеличением срока хранения. При использовании длительно хранившейся эритроцитной массы дозировка трансфузии может быть повышена до 14-15 мл/кг. Трансфузия детям эритроцитной массы в объеме 5 мл/кг повышает концентрацию гемоглобина в среднем на 10 г/л. В случае неадекватно низкого при-

роста концентрации гемоглобина должны быть приняты во внимание следующие условия:

- скрытые кровотечения;
- повторные заборы крови для лабораторных исследований;
- лихорадка;
- гиперспленизм;
- первичные и вторичные иммунологические причины;
- механический или другой тип гемолиза.

Недостатками гемотрансфузионной терапии являются непродолжительность достигнутого результата, риск развития ряда острых и отдаленных реакций и осложнений

Взрослым пациентам **рекомендуется** назначение эритропоэзстимулирующие препараты при наличии показаний (УУР С, УДД 5).

У взрослых пациентов со ЗН назначение препаратов эритропоэтина имеет более широкий спектр как при солидных опухолях, так и при заболеваниях системы крови. В частности, при миелодиспластических синдромах, хронических миелопролиферативных заболеваниях (первичный миелофиброз) назначение препаратов эритропоэтина при наличии анемии может использоваться в качестве первой линии терапии, что отражено в соответствующих клинических рекомендациях. Для взрослых онкологических пациентов Американское общество клинических онкологов (ASCO) и Американское общество гематологов (ASH), а также Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) основными целями терапии эритропоэзстимулирующими препаратами считают устранение симптомов анемии и предотвращение трансфузий, несмотря на имевшиеся противоречия в вопросе влияния терапии эритропоэзстимулирующими препаратами на выживаемость взрослых пациентов с ЗН. Результаты нескольких рандомизированных исследований показали более низкие показатели общей выживаемости среди взрослых пациентов со ЗН, получавших эритропоэзстимулирующие препараты, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Хотя большинство из этих исследований имели методологические проблемы, их результаты послужили поводом для настороженного отношения к использованию эритропоэзстимулирующих препаратов у онкологических паци-

ентов. Кроме того, ряд преclinical исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину ЭПО на некоторых опухолевых клетках, посредством которых эритропоэз-стимулирующие препараты потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза экспрессирующих ЭПО опухолевых клеток. Большинство последних исследований свидетельствует, что экспрессия на злокачественных клетках ЭПО-рецепторов не приводит к стимулирующему опухолевый рост эффекту и не защищает их от лекарственного апоптоза. Опубликованные за последние несколько лет результаты больших контролируемых исследований, оценивавших влияние терапии эритропоэзстимулирующих препаратов на показатели выживаемости взрослых пациентов, не поддерживают гипотезу об эритропоэзстимулирующе-индуцированной опухолевой прогрессии и/или уменьшении выживаемости.

Эритропоэзстимулирующие препараты также может применяться при относительных противопоказаниях к трансфузиям эритроцитной массы (острая печеночная недостаточность, декомпенсация кровообращения, тяжелые расстройства мозгового кровообращения, тромбофилические/тромбоэмболические состояния), в случае редкой группы крови или аллоиммунизации, либо при отказе пациента от трансфузий по религиозным соображениям коррекция анемии может проводиться применением рчЭПО с препаратами Fe. Кроме того, такая терапия оправдана для пациентов на паллиативном лечении.

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

Если уровень Hb повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация ≥ 120 г/л, следует прекратить введение препарата.

Введение препарата возобновляется при снижении уровня Hb < 100 (110) г/л в зависимости от симптомов анемии. Если доза 900 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшая терапия рчЭПО нецелесообразна.

Учитывая развитие ФДЖ у пациентов, получающих терапию ЭСП, при проведении терапии ЭСП могут назначаться препараты железа в стандартных дозировках.

Применение рчЭПО для профилактики анемии не проводится.

Пациентам с доказанным АДЖ рекомендуется назначение препаратов Fe (УУР С, УДД 5). Лабораторным критерием АДЖ служит снижение коэффициента НТЖ менее 20%, ФС менее 100 нг/мл. Детям назначаются пероральные формы (II) – валентного или (III) – валентного Fe в суточной дозе 5 мг/кг по элементарному железу в 2-3 приема.

При развитии аутоиммунной гемолитической анемии на фоне ЗН показано проведение терапии в соответствии с протоколами лечения аутоиммунных гемолитических анемий. В ряде случаев, развитие аутоиммунного гемолиза, например при лимфопролиферативных заболеваниях, является показанием к проведению специфической химиотерапии.

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с АЗН не разработано. Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с АЗН не разработано.

6.4. Организация оказания медицинской помощи

Учитывая, что анемия является типичным осложнением как самого онкологического заболевания, так и проводимого химиотерапевтического лечения, то ее коррекция проводится в рамках лечения основного заболевания.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию: в случае проведения амбулаторного этапа химиотерапии показаниями к госпитализации будут выраженная анемия ($Hb \leq 70$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л), либо наличие симптомов и признаков анемической гипоксии даже при более высоких показателях концентрации Hb.

Показания к выписке пациента из медицинской организации: разрешение анемии и симптомов анемической гипоксии.

7. АНЕМИИ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Щитовидная железа (ЩЖ) – эндокринный орган, имеющий только внутрисекреторную функцию. Анатомически ЩЖ имеет перешеек и две доли, состоит из клеток двух видов: тонких фолликулярных клеток по типу эпителиально-тканевого происхождения и парафолликулярных клеток (С-клеток), продуктом которых является кальцитонин. В фолликулярных клетках ЩЖ синтезируются и секретируются два основных гормона, известных как трийодтиронин (Т3) и тироксин или тетраiodтиронин (Т4).

Эффекты тиреоидных гормонов зависят от возраста. В антенатальном и постнатальном периоде тиреоидные гормоны необходимы для морфологического и функционального развития ЦНС и организма в целом. У взрослых эти гормоны необходимы, в первую очередь, для промежуточной скорости метаболизма – повышение основного обмена за счет потребления кислорода и ускорения теплопродукции. Гормоны ЩЖ играют решающую роль в метаболизме и пролиферации клеток крови, оказывают важное влияние на эритропоэз, усиливая его за счет гиперпролиферации незрелых эритроидных клеток-предшественников и увеличивают секрецию ЭПО, индуцируя экспрессию гена ЭПО. Также тиреоидные гормоны усиливают восполнение индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1) и стимулируют рост эритроидных колоний (BFU-E, CFU-E), усиливают компактность эритроцитов 2, 3 DPG. Другие эффекты гормонов ЩЖ включают участие в продукции Hb у взрослых и созревании Hb у плода.

Заболевания ЩЖ могут протекать без нарушения функции либо с гипер-, гипо- тиреозом, что часто сопровождается различными влияниями на различные линии клеток крови.

Дисфункция ЩЖ вызывает различные эффекты на клетки крови, такие как анемия, эритроцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, а в редких случаях вызывает панцитопению. Она также изменяет индексы эритроцитов, включая MCV, MCH, MCHC и RDW. Проводимые исследования показали, что гипертиреоз вызывает умеренное уменьшение общего количества лейкоцитов, нейтропению, тромбоцитопению. Гипотиреоз чаще всего вызывает гипоплазию во всех линиях миелоидных клеток, а гипертиреоз приводит к гиперплазии. Трийодтиронин (Т3) является веще-

ством-предшественником для нормального образования В-клеток в костном мозге посредством его опосредования пролиферации про-В-клеток.

Гипотиреоз может вызывать различные формы анемии, чаще всего нормохромную нормоцитарную и гипохромную ЖДА. В₁₂-дефицитная (пернициозная) анемия встречается лишь у 10% больных с гипотиреозом. Гипохромная микроцитарная анемия обычно связана с нарушением мальабсорбции Fe и потерей Fe в результате обильных меноррагий. Макроцитарная анемия вызывает или индуцирует мальабсорбцию витамина В₁₂, фолиевой кислоты, пернициозную анемию и недостаточное питание.

У пациентов с гипертиреозом анемия встречается реже, и чаще имеет место эритроцитоз, но при наличии анемии может быть морфологически сходной с таковой, наблюдаемой при гипотиреозе. У пациентов с гипотиреозом наблюдается снижение эритроцитарной массы из-за уменьшения объема плазмы, что может быть не обнаружено при рутинных исследованиях (например, концентрация Hb), тогда как у большинства пациентов с гипертиреозом наблюдается повышенная эритроцитарная масса.

Гипотиреоз является вторым по распространенности среди заболеваний эндокринной системы. При этом подавляющее большинство случаев гипотиреоза приходится на первичный, причинами которого чаще всего являются деструкция ткани ЩЗ, либо нарушение синтеза и секреции гормонов ЩЗ. Большая часть первичного гипотиреоза приходится на субклинический гипотиреоз (СГ) — 4,3%, а 0,3% — на манифестный. Женщины, как правило, болеют чаще мужчин. Диагностика и верификация гипотиреоза включает определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4 св), трийодтиронина (Т3 св). Манифестный первичный гипотиреоз характеризуется увеличением уровня ТТГ и уменьшением — Т4 св., при субклиническом гипотиреозе - ТТГ повышен, а Т4 св. остается в пределах референсных значений. Около 2,5% случаев субклинического гипотиреоза в течение года прогрессируют до клинически явного снижения функции ЩЖ.

Своевременное выявление гипотиреоза является непростой задачей. Сложность диагностики заключается в разнообразности и неспецифичности симптомов этого заболевания, так как тирео-

идные гормоны оказывают свое воздействие практически на все органы и системы. Выраженность проявлений тиреоидной недостаточности может быть различной и не всегда коррелирует с выраженностью лабораторных изменений. В клинической картине у больного гипотиреозом могут присутствовать разнообразные симптомы со стороны различных органов и систем, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Нередко у пациентов наблюдается преобладание симптомов со стороны какой-то одной системы, в связи с чем существует понятие о «масках» гипотиреоза, среди которых выделяют кардиологические, гастроэнтерологические, ревматологические, дерматологические, гинекологические и гематологические «маски». Некоторые гематологические нарушения также могут быть единственным проявлением снижения тиреоидной функции. Даже при субклиническом латентно протекающим гипотиреозе уже диагностируются анемии. В этом случае выявляются анемии легкого течения, микро- или нормоцитарные, но они имеют стойкий характер и усугубляются без заместительной терапии, приводя к более выраженному ДЖ. Назначение заместительной терапии левотироксином уже при СГ способствует улучшению обмена Fe, особенно у пациентов с изначально более выраженным микроцитозом.

Таким образом, благодаря разнообразию клинических проявлений, первичным звеном в диагностике гипотиреоза может оказаться врач практически любой специальности. В связи с этим любой практикующий врач должен помнить о вероятности гипотиреоза у пациента и знать особенности поражения органов и систем при снижении функции ЩЗ.

8. ВИТАМИН В₁₂- ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

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

Кодирование по МКБ-10:

D51.0 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора;

D51.1 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия вследствие избирательного нарушения всасывания витамина В₁₂ с протеинурией;

D51.3 Другие витамин-В₁₂-дефицитные анемии, связанные с питанием;

D51.8 Другие витамин-В₁₂-дефицитные анемии;

D51.9 Витамин-В₁₂-дефицитная анемия неуточненная.

8.1. Этиология и патогенез

В₁₂-дефицитная анемия весьма распространена. Встречаемость дефицита витамина В₁₂ среди населения составляет от 3 до 16%, а среди пожилых лиц достигает 56% в возрасте 65–74 лет и 93% в возрасте ≥ 75 лет. При этом истинную частоту недостаточности В₁₂ установить довольно трудно вследствие ее разнообразной этиологии, различий в определяемых маркерах. Также следует отметить неуклонный рост распространенности недостатка витамина В₁₂ вследствие социальных (общее старение населения, снижение качества питания в целом, распространенность диет) и ятрогенных причин (увеличение использования целого ряда лекарственных средств, включая метформин и ингибиторы протонной помпы). В соответствии с этим, в некоторых странах концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации.

Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению синтеза тимидина и метаболизма жирных кислот, что, в свою очередь,

имеет следствием нарушение синтеза ДНК, накопление токсичного для нервных клеток метаболита - метилмалоновой кислоты, и уменьшению содержания миелина в нервных волокнах.

С биохимической точки зрения, первичным при этом состоянии является нарушение синтеза ДНК: клетки прекращают развиваться в S-фазе клеточного цикла и не могут завершить процесс деления. В результате этого происходит накопление крупных, "ожидających" митоза клеток и их преждевременная гибель.

Мегалобластная анемия характеризуется ослаблением синтеза ДНК, в результате чего нарушается деление всех быстропролиферирующих клеток (гемопоэтических клеток, клеток кожи, клеток ЖКТ, слизистых оболочек). Кроветворные клетки относятся к наиболее быстро размножающимся элементам, поэтому анемия, а также нередко нейтропения и тромбоцитопения выходят на первый план в клинике.

Кроме того, цианкобаламин является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция необходима для метаболизма миелина в нервной системе, в связи с чем при дефиците цианкобаламина наряду с мегалобластной анемией отмечается поражение нервной системы, в то время как при недостаточности фолатов наблюдается только развитие мегалобластной анемии.

Клиническими проявлениями В₁₂-дефицита служат многочисленные нарушения в кроветворной, нервной и эндокринной системе, атрофия слизистых оболочек ЖКТ и развитие характерной клиники фуникулярного миелоза.

Витамин В₁₂ (кобаламин) продуцируется микроорганизмами - обитателями корнеплодов и бобовых, и присутствует в мышцах и паренхиматозных тканях животных, питающихся этими растениями. Человек получает кобаламин с животной пищей. Общее содержание кобаламина в организме человека составляет 2-5 мг, а поскольку ежедневная потеря его очень невелика (2-5 мкг/сутки), то в случае полного прекращения поступления в организм, его запасов (в основном в печени) достаточно на 2-3 года.

Основная причина развития дефицита витамина В₁₂ — нарушение его всасывания в кишечнике. Parietalные клетки

тела и дна желудка секретируют белок, т.н. «внутренний фактор Кастла» (открыт W.Castle в 1930), необходимый для всасывания витамина В₁₂. Образование стойкого комплекса «кобаламин - внутренний фактор Кастла» начинается в щелочной среде 12-перстной кишки, далее всасывание витамина В₁₂ происходит в тонком кишечнике, в основном, в подвздошной кишке, где локализуется кубулин - пептический белок-рецептор для «внутреннего фактора». В процессе всасывания «комплекс» распадается, витамин В₁₂ проникает через стенку тонкой кишки в кровотоки, где связывается с транскобаламином II, который доставляет его клеткам-потребителям, в том числе клеткам костного мозга и печени. 1% кобаламина всасывается без образования комплекса с внутренним фактором.

К нарушению всасывания витамина В₁₂ могут приводить следующие патологические процессы:

- снижение продукции или отсутствие «внутреннего фактора Кастла» вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка;

- заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы);

- конкурентное поглощение (дивертикулез с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки);

- заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера-Эллисона);

- длительный прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонного насоса, метформин, а также фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, содержащих метформин, антациды, блокаторы гистаминовых Н₂-рецепторов, колхицин, аллопуринол, леводопу, ингибиторы АПФ, антиконвульсанты, противомикробные средства, гормональные контрацептивы и препараты гормонозаместительной терапии, сульфасалазин, некоторые противоопухолевые, противотуберкулезные и антиретровирусные препаратов, средства заместительной терапии при заболеваниях почек);

- пожилой возраст (как правило, из-за сочетания нескольких факторов) и периоды беременности и лактации;

- использование ингаляций закиси азота с лечебной (ингаляционный наркоз) или рекреационной целью.

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

У детей основными причинами дефицита В₁₂ являются:

- снижение поступления витамина В₁₂ с питанием (у грудных детей, чьи матери имеют дефицит витамина В₁₂ или соблюдают строгую вегетарианскую диету;

- снижение всасывания (дефицит внутреннего фактора Кастла, резекция желудка, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие врожденных болезней тонкого кишечника, резекции кишечника);

- повышенные потери цианокобаламина в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);

- врожденные генетические дефекты, приводящие к нарушению транспорта витамина В₁₂.

8.2. Клиническая картина

Основные клинические проявления В₁₂-дефицитной анемии включают постепенно нарастающую слабость, апатию, непереносимость физических нагрузок, сердцебиение, боли в сердце, диспепсические расстройства, а также - слабость в ногах и парестезии, мигрирующие боли, «онемение» конечностей и постепенную утрату чувствительности пальцев рук.

Типичны - одутловатость лица и амимичность, бледно-желтушный цвет кожи, сглаженность сосочков языка («малиновый лаковый язык»). Нередко на языке наблюдаются афтозные высыпания и трещины. Подобные изменения могут распространяться на десны, слизистую щек, мягкое небо, глотку и пищевод. Прием пищи и лекарственных средств сопровождается ощущением жжения и болью. У молодых - часто раннее поседение волос. Нередко отмечается субфебрильная температура и увеличение размеров селезенки (результат

экстремедуллярного гемопоэза) и печени, которые зачастую приводят к диагностическим ошибкам. При отсутствии своевременной диагностики и лечения В₁₂-дефицита развиваются нарушение поверхностной и глубокой мышечной чувствительности, снижение слуха, зрения, арефлексия, в запущенных случаях - нарушение функции тазовых органов и выраженные когнитивные нарушения. В тяжелых случаях В₁₂-дефицита доминирует поражение периферической нервной системы (фуникулярный миелоз): атаксия, гипорефлексия, появление патологических знаков - рефлекс Бабинского.

8.3. Диагностика

8.3.1. Лабораторные диагностические исследования

Основными лабораторными критериями диагноза В₁₂-дефицитной анемии являются:

В общем (клиническом) анализе крови (рис.11):

- гиперхромия, макроцитоз, анизопойкилоцитоз;
- гиперсегментация ядер нейтрофилов;
- эритроцитопения и абсолютная ретикулоцитопения;
- тромбоцитопения и лейкопения.

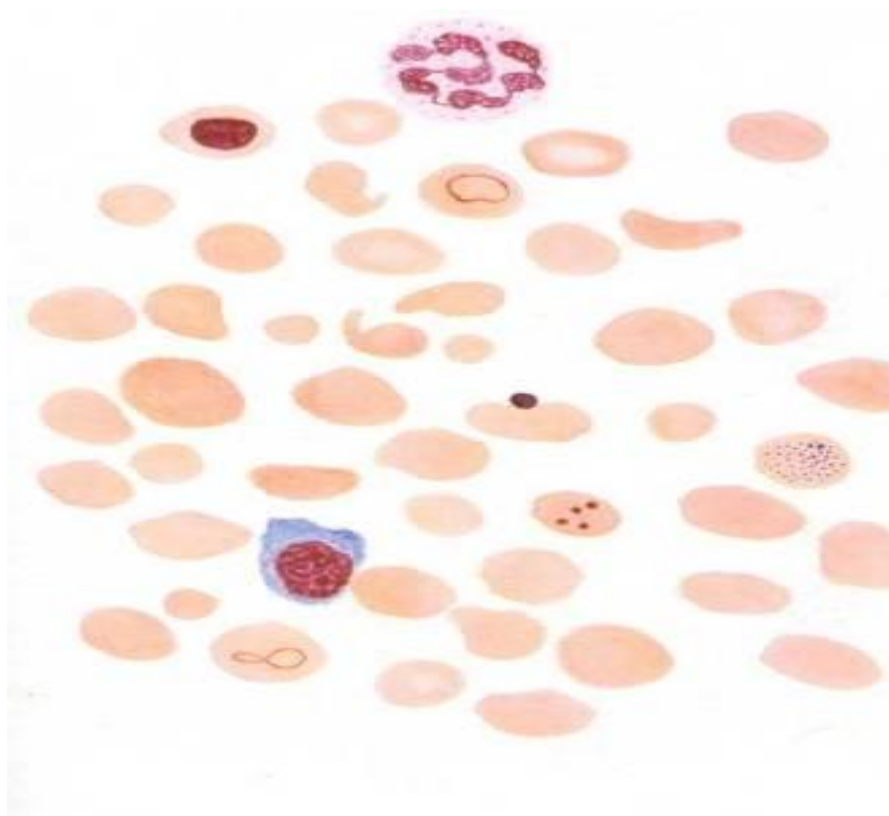


Рис. 11. Картина периферической крови при В₁₂-дефицитной анемии

В анализе крови биохимическом общетерапевтическом:

- высокая активность ЛДГ;
- умеренное повышение свободного билирубина;
- низкий уровень витамина В₁₂ в крови (менее 140 пг/мл);
- нормальный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови (более 5 нг/мл).

В пунктате костного мозга (рис. 12):

- мегалобластический тип кроветворения;
- наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

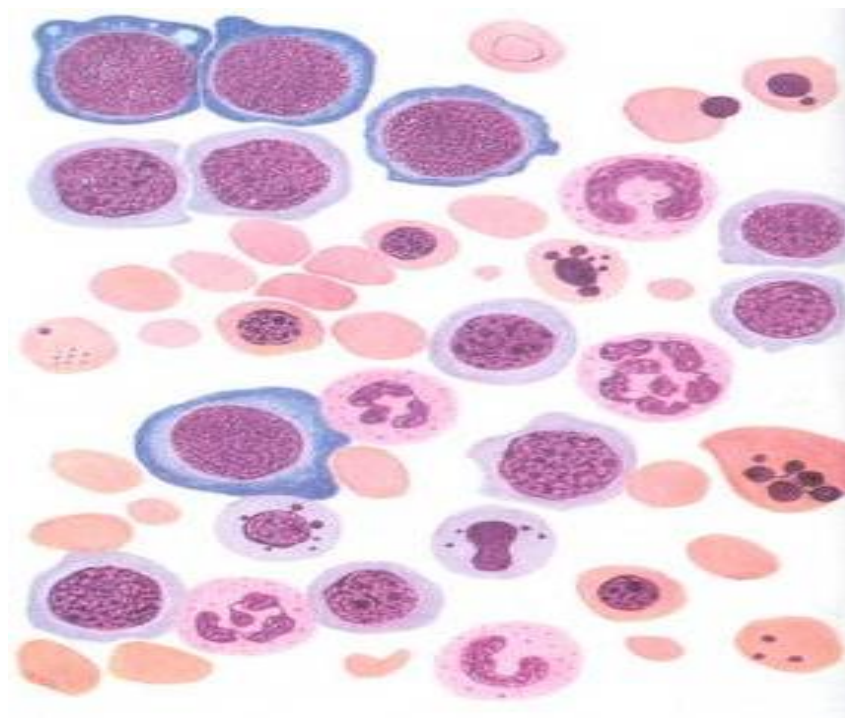


Рис. 12. Костный мозг при В₁₂-дефицитной анемии

Всем пациентам с подозрением на В₁₂-дефицитную анемию проведение общего (клинического) анализа крови с определением абсолютного и относительного числа ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (МСV, МСН, МСНС) для верификации диагноза (**УУР С, УДД 5**).

При В₁₂-дефицитной анемии в общем (клиническом) анализе крови выявляется **макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема эритроцитов (МСV > 100 fl), среднего содержания гемоглобина (МСН > 34 г/л) в эритроцитах и выраженным анизопойкилоцитозом (RDW-CV >**

16%, RDW-SD > 56 fl). MCHC остается в пределах референтных значений. Характерными изменениями в общем (клиническом) анализе крови являются базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота в эритроцитах, наличие овалоцитов и единичных нормобластов. **Абсолютное число ретикулоцитов снижено**, в то время как относительное их количество может быть нормальным или повышенным. При наличии технической возможности дополнительную информацию может предоставить определение ретикулоцитарных индексов: отмечается увеличение среднего объема ретикулоцитов (макроретикулоциты), среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах и, зачастую, повышение фракции незрелых ретикулоцитов. Ранним признаком дефицита В₁₂ является гиперсегментация ядер нейтрофилов, иногда нейтропения. Часто наблюдается умеренная тромбоцитопения, редко - глубокая, обычно без геморрагического синдрома.

Рекомендуется пациентам с подозрением на В₁₂-дефицитную анемию проведение биохимического анализа крови, включающего определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина, ферритина, железа сыворотки, ОЖСС, трансферрина, НТЖ, для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы (**УУР С, УДД 5**).

В биохимическом анализе крови отмечается характерное, резкое увеличение активности ЛДГ и гипербилирубинемия, в начальной стадии неконъюгированная, при тяжелой степени анемии - за счёт обеих фракций.

При В₁₂-дефицитной анемии показатели сывороточного Fe и ферритина, как правило, высокие. Однако у пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита кобаламина и Fe. В этих случаях типичная лабораторная картина В₁₂-дефицитной анемии может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения патогенетической терапии. В подобных случаях возрастает диагностическая значимость клинической картины, анамнеза, а также других

диагностических маркеров (метилмалоновая кислота, голотранскобаламин).

Рекомендуется пациентам с подозрением на B_{12} -дефицитную анемию определение уровня витамина B_{12} (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови (УУР С, УДД 5).

Содержание витамина B_{12} в сыворотке, как правило, существенно снижено (диагностическим критерием дефицита витамина B_{12} принято считать его уровень в сыворотке крови <200 пг/мл (<148 пмоль/л)). Фолаты сыворотки - в норме или повышены, но может встречаться и сочетание дефицита обоих витаминов.

В случае нормального содержания B_{12} и фолатов в сыворотке крови целесообразно определение голотранскобаламина сыворотки (активный B_{12}), содержание которого в случае B_{12} -дефицита снижено.

Рекомендуется пациентам с подозрением на B_{12} -дефицитную анемию и/или пациентам с глубокой макроцитарной анемией неясного генеза проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) для подтверждения или исключения диагноза B_{12} -дефицитной анемии (УУР С, УДД 5).

Характерным диагностическим признаком B_{12} -дефицитной анемии служит повышенная клеточность костного мозга и обилие мегалобластов, которые зачастую имеют причудливую форму ядра. Типичными морфологическими признаками являются также наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов (гранулоцитов), а также гиперсегментация ядер нейтрофилов.

Рекомендуется пациентам при госпитализации в связи с подозрением на B_{12} -дефицитную анемию или по поводу диагностированной B_{12} -дефицитной анемии определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для диагностики сопутствующей патологии (УУР С, УДД 5).

8.3.2. Инструментальные диагностические исследования

Выявление В₁₂-дефицитной анемии требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением или с впервые установленным диагнозом В₁₂-дефицитной анемии проведение следующих инструментальных исследований для выяснения причины анемии и/или диагностики сопутствующей патологии: эзофагастродуоденоскопия и колоноскопия – для выявления патологии ЖКТ, как причины нарушения всасывания витамина В₁₂; рентгенография или КТ органов грудной клетки для диагностики сопутствующей патологии; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, ЩЗ – для диагностики сопутствующей патологии. ЭКГ – для диагностики нарушений внутрисердечной проводимости, для измерения электрической активности сердца (**УУР С, УДД 5**). Патология ЩЗ, в первую очередь, аутоиммунный тиреоидит, является пре- или коморбидным состоянием при В₁₂-дефицитной анемии или латентном дефиците витамина В₁₂, выявленном при определении концентрации В₁₂ в сыворотке крови.

Рекомендуется пациентам с подозрением или с впервые установленным диагнозом В₁₂-дефицитной анемии проведение осмотра врача-невролога для выявления и документации возможных неврологических нарушений, обусловленных дефицитом витамина В₁₂ (**УУР В, УДД 3**). При обследовании пожилых пациентов следует учитывать психоневрологические жалобы и когнитивные нарушения, которые могут предшествовать развитию анемического синдрома.

8.4. Лечение

Диета: ограничить жиры, так как они являются тормозом для кроветворения в костном мозге. Повысить содержание белков в пище, а также витаминов и минеральных веществ,

Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2,4 мкг. Большинство пациентов с дефицитом витамина В₁₂, манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеют синдром мальабсорбции и требуют неотложного введения

цианкоболамина (витамина В₁₂) парентерально. Отсутствие своевременной заместительной терапии может привести к развитию необратимой полиорганной недостаточности.

Не рекомендуется пациентам с подозрением на В₁₂-дефицитную анемию начинать лечение цианкобаламином до взятия крови для проведения лабораторных исследований необходимых для верификации дефицита витамина В₁₂ (УУР С, УДД 5). Залогом правильной и своевременной диагностики В₁₂-дефицитной анемии является исследование лабораторных параметров, необходимых для верификации дефицита кобаламина до назначения лечения цианкобаламином, в том числе в составе поливитаминов в комбинации с минеральными веществами, поливитаминов, витамина В₁ в комбинации с витаминами В₆ и/или В₁₂, и витаминов группы В, включая их комбинации с другими препаратами. Даже одна инъекция цианкобаламина приводит к исчезновению диагностически значимых морфологических аномалий клеток эритроидного ряда.

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом В₁₂-дефицитной анемии проведение терапии цианкобаламином в дозе 100-200 мкг/сут через день; в случае присоединения нарушения функции нервной системы – 400-500 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 5-7 дней (УУР С, УДД 5). Лишь небольшая часть (до 10%) введенного парентерально цианкобаламина связывается с транскобаламином и усваивается клетками; излишки препарата выводятся с мочой. При В₁₂-дефицитной анемии без явных неврологических проявлений суточная доза цианкобаламина не превышает 200-500 мкг/сутки.

Длительность терапии цианкобаламином определяется тяжестью В₁₂-дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианкобаламином продолжается еще 10-14 дней с целью создания «запасов» витамина В₁₂ в печени.

Диагностика на этапе лечения

Рекомендуется пациентам с В₁₂-дефицитной анемией проводить контроль эффективности лечения с помощью

мониторинга клинических показателей, общего (клинического) анализа крови, анализа крови биохимического общетерапевтического, включающего определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина (УУР С, УДД 5).

Признаки улучшения состояния пациента в виде уменьшения анемических симптомов появляются после первых 3-5 инъекций цианокобаламина. Повышение уровня гемоглобина достигается через 7-10 дней, восстановление других гематологических показателей - через 3-5 недель. **Адекватность терапии можно оценить по нормализации показателя ЛДГ, развитию ретикулоцитарного криза на 5-7 дни лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза.** После начала терапии стремительно снижается средний объем и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, а фракция незрелых ретикулоцитов резко повышается, отражая эффективность терапии. По окончании курса лечения цианокобаламином общий (клинический) анализ крови развернутый с учетом ретикулоцитов и, по-возможности, ретикулоцитарных индексов необходимо контролировать каждые 3-4 месяца. Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить положительная динамика сывороточных показателей обмена Fe (снижение или нормализация показателей ферритина и Fe) и, при возможности, гомоцистеина (нормализация показателя).

Другие методы лечения

Рекомендуется пациентам с V_{12} -дефицитной анемией и признаками плохой адаптации к анемии проводить оксигенотерапию и заместительные трансфузии эритроцит-содержащих компонентов крови (1-2 дозы) по индивидуальным показаниям в качестве дополнительных мер для достижения ремиссии и улучшения общего состояния пациента (УУР С, УДД 5).

Пациенты с мегалобластной анемией всегда плохо адаптированы к анемии, поскольку метаболические нарушения касаются не только кроветворения, но и всех органов и систем, где проявляется клеточная дистрофия (вследствие нарушения синтеза ДНК). В соответствии с этим вопрос назначения

заместительной терапии эритроцит-содержащими компонентами крови решается на индивидуальной основе. Пациенты пожилого и старческого возраста зачастую требуют проведения гемокомпонентной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина (до 75-85 г/л).

У многих пациентов на фоне лечения цианокобаламинами активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей красной крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

Диетотерапия и обезболивание не применяется.

Если причина анемии - глистная инвазия, проводят этиотропную терапию.

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с B_{12} -дефицитной анемией нет.

Диспансерное наблюдение проводится с учетом возможности устранения причины дефицита B_{12} .

К группе риска развития B_{12} -дефицитной анемии относятся пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника), с резекцией желудка и кишечника в анамнезе, находящиеся на программном гемодиализе, а также беременные женщины, соблюдающие вегетарианскую диету.

Последние годы наблюдается все более широкое применение метформина и включающих его фиксированных комбинаций не только при сахарном диабете, но и предиабете, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и синдроме поликистозных яичников, наряду с использованием редуцированных диет. Прием метформина блокирует $СUBAM$ рецепторы и значительно нарушает всасывание витамина B_{12} ; кроме того, в тонком кишечнике существует конкурентное потребление B_{12} условно-патогенными микроорганизмами, которые избыточно размножаются в присутствии этого сахароснижающего средства. Распространенность дефицита витамина B_{12} у пациентов с указанными заболеваниями может достигать 50%. Поскольку же большинство из них принимает метформин постоянно, то им рекомендованы регулярные курсы применения витамина B_{12} – не реже 1 раз в 6 мес.

Дефицит витамина B_{12} при инфекции COVID-19 обусловлен целым рядом причин: нарушением всасывания B_{12} (вследствие

дисфункции кишечника, размножения микробов, вызывающих дефицит кобаламина, применения антибактериальных средств, глюкокортикоидов и других препаратов); повышенным расходом витамина В₁₂, необходимым для адекватного функционирования иммунной системы (созревания лимфоцитов и др.); нередко снижением потребления продуктов питания, содержащих кобаламин (на фоне нарушений обоняния и вкуса, расстройств аппетита).

В соответствии с рекомендациями РНМОТ применение высокодозного перорального витамина В₁₂ 1000 мкг патогенетически оправдано и показано на протяжении как минимум 3 мес. в комплексной терапии пациентов с постковидным синдромом; это позволяет уменьшить выраженность когнитивных и астенических нарушений и поражения органов и систем, связанных с инфекцией COVID-19.

При назначении некоторых противоопухолевых средств (пеметрексед) требуется сопутствующее использование витамина В₁₂ в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. При бариатрических операциях вследствие онкологической патологии необходим ежедневный пожизненный прием витамина В₁₂.

8.5. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. глубокая анемия с выраженными гипоксическими проявлениями и/или отсутствие адаптации к сниженному уровню гемоглобина (декомпенсация анемии).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. диспансерное обследование, в том числе при первичной диагностике В₁₂-дефицитной анемии умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. регресс симптомов декомпенсации анемии, окончание обследования с целью выявления причины развития дефицита витамина В₁₂.

Ранняя диагностика В₁₂-дефицитной анемии, своевременное начало лечения и адекватное диспансерное наблюдение после ликвидации анемии, обеспечивают благоприятный прогноз заболевания вне зависимости от возраста пациента.

У пожилых пациентов с глубокой анемией прогноз может определяться наличием и характером сопутствующих, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие клиники фуникулярного миелоза резко ухудшает прогноз.

9. ФОЛИВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) – это анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластный эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией.

Данных о распространенности дефицита фолиевой кислоты и ФДА в России нет. Установлена связь с низкой материальной обеспеченностью, злоупотреблением алкоголем и распространенностью наследственных гемолитических анемий. Распространенность дефицита фолатов в мире значительно снизилась в результате обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой.

Кодирование по МКБ-10:

D52 Фолиеводефицитная анемия.

D52.0 Фолиеводефицитная анемия, связанная с питанием.

D52.1 Фолиеводефицитная анемия медикаментозная.

D52.8 Другие фолиеводефицитные анемии.

D52.9 Фолиеводефицитная анемия неуточненная.

9.1. Этиология и патогенез

Содержание фолатов в организме человека варьирует в пределах 7-22 мг. В отличие от дефицита витамина В₁₂ истощение запасов фолатов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины. Фолаты содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах. Но, в отличие от витамина В₁₂, при термической обработке фолаты быстро разрушаются. При достаточном количестве свежих овощей и фруктов в рационе питания в сутки с пищей поступает 400 – 600 мкг фолатов, однако потребность существенно возрастает при беременности, быстром росте ребенка, больших физических нагрузках и резкой активации эритропоэза. Всасывается фолиевая кислота в тощей кишке, в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. После попадания в организм фолиевая кислота превращается в активный метаболит - тетрагидрофолиевую кислоту. Тетрагидрофолиевая кислота – активная коферментная форма фолатов. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидин-монофосфата изури-

дина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин.

Основные причины развития дефицита фолиевой кислоты:

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

Факторы, провоцирующие развитие дефицита фолатов, часто комбинируются между собой.

9.2. Клиническая картина

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для всех анемических синдромов: слабость, головокружение, одышка, сердцебиение при физической нагрузке, повышенная утомляемость, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость. Кроме того, могут наблюдаться ангулярный стоматит, глоссит, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея). Возможна легкая желтушность кожи и склер, что обусловлено наличием неэффективного эритропоэза в костном мозге и, вследствие этого, повышенного разрушения гемоглобин-содержащих клеток, что приводит к повышению в крови уровня непрямого билирубина. При тяжелых формах ФДА может

наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия). Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики ФДА и гемолитической анемии.

Проявления ФДА напоминают симптоматику при В₁₂-дефицитной анемии, но обычно менее выражены. В отличие от В₁₂-дефицита для ФДА не характерно поражение нервной системы (исключения составляют пациенты с алкоголизмом и эпилепсией, имеющие неврологическую симптоматику по другой причине).

Клиническое течение ФДА зависит от причины, лежащей в основе ее развития, успеха лечения «основного» заболевания и редко бывает тяжелым, если не сочетается с другими тяжелыми «дефицитными» или гемолитическими анемиями.

9.3. Диагностика

Диагноз ФДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств дефицита фолиевой кислоты: **макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема ((МСV > 100 fl)) и среднего содержания Hb (МСН > 34 пг/л) эритроцитов** в сочетании с картиной мегалобластного кроветворения в костном мозге и **низким уровнем фолатов в сыворотке крови** (норма от 7 до 39,7 нмоль/л (или 5-9 нг/мл).

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

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

9.3.1. Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с неясной макроцитарной анемией проведение следующих лабораторных исследований для диагностики ФДА (УУР С, УДД 5):

- общий клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV, MCH);
- определение уровня витамина В₁₂ в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови;
- биохимический анализ крови, включающий определение лактатдегидрогеназы, свободного и связанного билирубина, ферритина, Fe, трансферрина, гомоцистеина для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы;
- прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии.

Результаты перечисленных базовых исследований могут указывать на направление дальнейшего диагностического поиска. У пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита фолатов и железа. В этих случаях типичная лабораторная картина ФДА может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения патогенетической терапии.

Для ФДА характерна макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH) и отрицательной прямой пробой Кумбса. Типичными морфологическими находками при просмотре эритроцитов в мазке крови являются базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота, а также единичные нормобласты. Число ретикулоцитов, как правило, снижено, но может быть и нормальным. Ранним признаком ФДА служит гиперсегментация ядер нейтрофилов, гранулоцитопения и тромбоцитопения без геморрагических проявлений.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ФДА проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) для верификации диагноза (УУР С, УДД 5).

Для ФДА типично резкое повышение клеточности костного мозга и наличие мегалобластов (более 10%). Иссле-

дование костного мозга необходимо проводить до начала терапии фолиевой кислотой, т.к. характерные признаки мегалобластного кроветворения в костном мозге исчезают через несколько часов после приема фолиевой кислоты.

Морфологический анализ костного мозга является основным доказательством мегалобластного эритропоэза, характерного для ФДА. Однако в последние годы во многих странах снижение уровня фолатов в сыворотке крови считается достаточным критерием для установления диагноза ФДА. Подтверждением диагноза ФДА служат сниженные (менее 4 мг/л, при норме 5-9 нг/мл) показатели фолатов в сыворотке крови в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией витамина В₁₂ и отрицательной прямой пробой Кумбса. Характерными, но неспецифическими, лабораторными признаками ФДА являются гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции), повышенные показатели ЛДГ и гомоцистеина в сыворотке крови. Иногда пограничный уровень фолатов (4-8 мг/мл) ассоциируется с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови, что следует расценивать как дефицит фолатов. Напротив, пограничные уровни фолиевой кислоты в сочетании с нормальным уровнем гомоцистеина в сыворотке не являются доказательством дефицита фолатов. **Гипергомоцистеинемия является характерным признаком ФДА.**

9.4. Лечение

Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом ФДА назначение фолиевой кислоты для восполнения дефицитов фолатов и восстановления нормобластического кроветворения. Взрослым пациентам и детям старше 1 года назначается прием фолиевой кислоты в дозе 1-5 мг в сутки (детям в возрасте 1-3 лет – вне зарегистрированных показаний). Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты следует увеличить до 5-15 мг/сутки (**УУР С, УДД 5**).

Режим дозирования фолиевой кислоты подбирается индивидуально, в зависимости от возраста пациента.

Диагностика на этапе лечения

Рекомендуется пациентам с ФДА, получающим лечение фолиевой кислотой, проводить контроль эффективности лечения с помощью исследования клинического анализа крови с подсчетом ретикулоцитов на 7 - 10 день от начала лечения, далее - 1 раз в неделю в течение месяца (или реже при гемоглобине > 100 г/л), после достижения ремиссии – 1 раз в 2 месяца в течение полугода, далее раз в 6-12 месяцев (УУР С, УДД 5).

Наличие ретикулоцитарного криза на 7-10 день лечения лекарственными препаратами фолиевой кислоты является важным критерием эффективности лечения ФДА. Однако данный феномен выражен гораздо слабее, чем при лечении V_{12} -дефицитной анемии.

Признаки улучшения состояния пациента, уменьшение «анемических» жалоб, появляются после первой недели приема препарата, а повышение уровня Hb начинается через 10-12 дней. Нормализация Hb наблюдается, как правило, через 4-6 недель от начала лечения и является окончательным подтверждением правильности диагноза.

Эффективность терапии можно также оценить по нормализации сывороточных показателей фолатов, ЛДГ, свободного и связанного билирубина, гомоцистеина. Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить динамика сывороточных показателей обмена Fe (снижение или нормализация показателей ферритина и Fe).

Длительность терапии ФДА определяется причиной, лежащей в основе ее развития. Курс лечения длительностью 4 месяца обычно достаточен для достижения ремиссии. Однако если основная причина дефицита фолатов не устранена, требуется длительный или постоянный прием фолиевой кислоты (2-4 мг в сутки), например, при наследственных гемолитических анемиях или врожденной гипергомоцистеинемии, обусловленной гомозиготной мутацией гена МТГФР.

При сочетании дефицита фолиевой кислоты с дефицитом витамина V_{12} лечение следует начинать с назначения лекарственных препаратов витамина V_{12} , далее (после купирования дефицита витамина V_{12}) присоединяют препараты фолиевой кислоты.

Обезболивание и диетотерапия не применяется.

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с ФДА нет.

Диспансерное наблюдение пациентов проводится с учетом причин развития дефицита фолиевой кислоты (основного заболевания, особенностей питания).

Рекомендуется пациентам с риском развития дефицита фолатов назначение профилактической терапии фолиевой кислотой; к категории «риска» относятся пациенты (**УУР С, УДД 5**):

- с наследственными гемолитическими анемиями;
- с гипергомоцистеинемией, ассоциированной с мутациями генов фолатного цикла (кодирующих фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР), метионин-синтазу (МТR), метионин-синтазу-редуктазу (МТRR));
- получающие лечение препаратами-антагонистами фолиевой кислоты;
- беременные женщины;
- с синдромом мальабсорбции (целиакия, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника) (**УУР С, УДД 4**);
- находящиеся на программном гемодиализе (**УУР С, УДД 4**).

9.5. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- глубокая анемия с выраженными гипоксическими проявлениями и отсутствием адаптации к низкому уровню гемоглобина (декомпенсация анемии).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- диспансерное обследование, в том числе при первичной постановке диагноза ФДА умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- регресс симптомов декомпенсации анемии, окончание обследования для выявления причины развития дефицита фолатов.

10. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия (АА) заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами.

АА, по данным эпидемиологических исследований, встречается с различной частотой в таких регионах, как Европа, Северная Америка, Дальний и Ближний Восток. По данным Интернационального исследования агранулоцитозов и АА, в Европейских странах распространенность АА составляет 2 на 1 млн. населения в год при колебании этого показателя, в зависимости от конкретной страны, от 0,6 до 3 и более на 1 млн. населения в год.

Кодирование по МКБ-10:

D61.3 - Идиопатическая АА.

D61.8 - Другие уточненные АА.

D61.9 - АА неуточненная.

10. 1. Этиология и патогенез, классификация

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза. Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ , ФНО α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа.

Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые гнойно-септические осложнения.

Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний как пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелодиспластический синдром, острый миелобластный лейкоз. Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения АА. В первую очередь речь идет об АА, протекающей с пароксизмальной ночной гемоглобинурией-клоном. При этом выявление клона с дефицитом гликозилфосфатидилинозитол белков не означает развитие пароксизмальная ночная гемоглобинурия как самостоятельного заболевания с картиной классического внутрисосудистого гемолиза.

Размер пароксизмальной ночной гемоглобинурии-клона в процессе течения АА может меняться до полного исчезновения. Эволюция в классическую пароксизмальную ночную гемоглобинурию, по данным различных авторов, составляет 11-17%.

Классификация:

Приобретенная АА:

1. Идиопатическая АА.
2. Вторичные АА.
3. «Серонегативные» гепатиты.
4. Иммунопатология.
5. Беременность.
6. Радиация.
7. Лекарственные препараты и химические токсины.
8. Вирусы.

Выделяют следующие критерии тяжести приобретенной АА:

1. Сверхтяжелая АА:

клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность >25% но <50% при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазмоциты) <30%) и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы <0,2 x10⁹/л.
- Тромбоциты < 20 x10⁹/л.

- Корригированный ретикулоцитоз $<1\%$ (менее 40 000/мкл).

2. Тяжелая апластическая анемия:

клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии $<25\%$ (или клеточность $25\%-50\%$ при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазмоциты) костного мозга $<30\%$ и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы $>0,2 \times 10^9/\text{л}$, но $<0,5 \times 10^9/\text{л}$.
- Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ /мкл.
- Корригированный ретикулоцитоз $<1\%$ (или менее 40 000/мкл при автоматизированном подсчете).

3. Нетяжелая приобретенная апластическая анемия:

все остальные случаи, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА, классифицируются как нетяжелая (среднетяжелая) АА.

При определении тяжести АА учитываются данные не менее трех анализов, взятых в течение не менее 2-х недель.

10.2. Клиническая картина

Манифестация клинических проявлений АА может быть как внезапной, с развитием яркого геморрагического синдрома и инфекционных поражений связанных с глубокой нейтропенией (стоматит, синусит, пневмония, энтероколит), так и постепенно и выражаться жалобами на слабость, утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, формирующим типичный анемический синдром, и развитием геморрагического.

10.3. Диагностика

Диагноз АА устанавливается на основании наличия панцитопении, при отсутствии гепатоспленомегалии, конституциональных симптомов, а также симптомов, характерных для острых лейкозов, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, или инфекций, протекающих с панцитопенией.

Обязательным условием для документации диагноза АА является демонстрация резкого обеднения (менее 25% от возрастной нормы) костного мозга по данным трепанобиопсии, отсутствие лейкемических клеток в аспирате костного мозга и отрицательные тесты на конституциональные аплазии кроветворения

(главным образом анемия Фанкони и конгенитальный дискератоз).

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования:

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $<2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $<100,0 \times 10^9$ /л).
- Отсутствие лейкемических клеток и клеток солидных опухолей и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата КМ.
- Аплазия КМ в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового КМ $>75\%$).

10.3.1. Жалобы и анамнез

Всем пациентам при подозрении и выявленной АА рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови (УУР С, УДД 5).

Из анамнестических данных следует выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнение наличия сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

10.3.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование позволяет заподозрить генетические синдромы, характеризующиеся апластической анемией (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), выявить изменения, характерные для острых лейкозов и солидных опухолей, а также оценить степень выраженности геморрагического синдрома и наличие инфекционных поражений, т. е. оценить непосредственную угрозу жизни пациента.

Необходимо обратить особое внимание на:

- Аномалии строения лица (треугольное лицо, маленькие глаза, эпикант, мелкие черты лица, микроцефалия) и конечностей (аномалии 1-го пальца кистей, форму (tenar, шестипалость, синдактилия, клинодактилия).

- Наличие особенностей пигментация кожи (пятна цвета «кофе с молоком», ретикулярная гиперпигментация, гиперпигментация).
- Наличие дистрофии ногтей, особенно на пальцах ног.
- Цвет и строение волос (преждевременное поседение, поредение, ломкость, тонкость).
- Признаки геморрагического синдрома (кожа, слизистые полости рта, конъюнктивы глаз).
- Наличие лейкоплакии слизистых рта.
- Слезотечение.
- Размеры печени и селезенки.
- Степень увеличения, количество, локализация и характеристики лимфатических узлов.
- Наличие гипоспадии.

Всем пациентам при подозрении и выявленной АА при каждой консультации **рекомендуется** визуальный осмотр терапевтический (УУР С, УДД 5).

Осмотр должен включать осмотр полости рта (в том числе слизистой оболочки полости рта и миндалин), измерение роста, измерение массы тела измерение роста и массы тела, температуры тела, оценка состояния костноуставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, аускультация сердца и легких, пальпация периферических лимфоузлов, щитовидной железы и органов брюшной полости с целью оценки негематологических аномалий, которые могут указывать на наличие конституциональной АА.

10.3.3. Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА не менее 2-х раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц **рекомендуется** выполнение развернутого общего (клинического) анализа крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчета тромбоцитов для верификации диагноза и оценки динамики заболевания (УУР С, УДД 5).

Для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови. При контроле лечения общий анализ крови проводится не менее 2-3 раза в неделю до прижив-

ления трансплантата или достижения ответа на иммуносупрессивной терапии, в дальнейшем - 1 раз в месяц.

Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА 1 раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем - 1 раз в месяц рекомендуется анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, кальций) для оценки общего состояния пациента, функций органов и систем, а также для контроля за осложнениями иммуносупрессивной терапии (**УУР С, УДД 5**).

Всем пациентам при подозрении на АА, а также получающим заместительную терапию эритроцитной массой **рекомендуется** анализ показателей феррокинетики (исследование уровня Fe сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови) для оценки степени перегрузки Fe (**УУР С, УДД 5**).

Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы свертывания) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового времени, фибриноген) с целью оценки наличия коагулогических нарушений для определения тактики сопроводительной терапии (**УУР С, УДД 5**).

Всем пациентам при подозрении на АА либо с впервые установленным АА, если не выполнялось ранее, **рекомендуется** определение основных групп по системе АВО; определение антигена В системы Резус (резус-фактор); определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител с целью подбора трансфузионных сред и минимизации трансфузионных реакций (**УУР С, УДД 5**). Учитывая высокую частоту трансфузий и развивающуюся аллосенсибилизацию к донорским компонентам крови, проведение трансфузий эритроцитной массы должно проводиться с учетом фенотипа эритроцитов.

10.3.4. Инструментальные и иные диагностические исследования

Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** выполнить рентгенографию грудной клетки в прямой проекции, УЗ-исследование органов брюшной полости (печень, селезенка и

лимфатические узлы) и почек, органов малого таза у девочек с целью исключения сопутствующей патологии (УУР С, УДД 5).

Пациентам с АА и получающим иммуносупрессивную терапию с подозрением на инфекционные осложнения **рекомендуется** КТ органов грудной клетки с целью определения инфекционного поражения легких (УУР С, УДД 5).

Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проба с диэпоксibuтаном для исключения анемии Фанкони (УУР С, УДД 5).

10.4. Лечение

Всем детям с АА, имеющим HLA-геноидентичного (совместимого по 9/10 или 10/10 аллелям - А, В, С, DRB1, DQB1) донора, **рекомендуется** аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (УУР С, УДД 5). Предпочтительна трансплантация костного мозга, а не Г-КСФ мобилизованных гемопоэтических предшественников периферической крови.

Всем детям с АА, не имеющим HLA-геноидентичного донора или при наличии у донора противопоказаний к донации **рекомендуется** комбинированная иммуносупрессивная терапия лошадиным антиtimoцитарным иммуноглобулином в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней (УУР А, УДД 2).

Всем детям с АА, которым проводится курс иммуносупрессивной терапии, **рекомендуется** проведение для профилактики инвазивного аспергиллеза и мукомикоза, позаконазолом (УУР С, УДД 5). Прием позаконазола продолжается до повышения гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Всем детям с АА, которым проводится курс иммуносупрессивной терапии, **рекомендуется** проведение профилактики реактивации герпес-вирусных инфекций ацикловиром в течение 6 недель (УУР С, УДД 5).

Всем детям с АА, которым проводится курс иммуносупрессивной терапии, **рекомендуется** длительная терапия циклоsporином, которая назначается через 1-3 недели после начала курса лошадиным антиtimoцитарным иммуноглобулином или после спленэктомии. Начальная доза препарата — 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индиви-

дуальной фармакокинетики и индивидуальной переносимости препарата (УУР С, УДД 5).

Пациентам с АА и наличием посттрансфузионной перегрузки железом рекомендуется применение хелаторной терапии деферазироксом (противопоказан пациентам в возрасте до 2 лет) в начальной дозе 10 мг/кг/сутки, с дальнейшим постепенным увеличением дозы до 30 мг/кг/сутки при отсутствии признаков токсичности препарата (УУР С, УДД 4). Перегрузка железом должна быть подтверждена МРТ. При совместном применении цефалоспорины и деферазирокса высока вероятность развития нарушений функции почек в связи с чем требуется регулярный мониторинг показателей креатинина и мочевины.

Для профилактики инфекционных осложнений следует соблюдать абактериальную диету, использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Рекомбинантные колониестимулирующие факторы:

- Филграстим (Нейпоген);
- Ленограстим (Граноцит);
- Молграмостим (Лейкомакс).

Терапия рефрактерных форм и рецидивов

Пациентам с рефрактерной АА **рекомендуется** проведение терапии элтромбопагом-29Ф (стимулятор тромбопоэза) в возрастных дозировках в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического ответа (УУР А, УДД 2).

Пациентам с рефрактерной АА рекомендуется проведение повторного курса терапии лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином через 3-6 месяцев при отсутствии эффективности после 1-го курса. В некоторых случаях может быть обсужден вопрос о возможности проведения сочетанной терапии с элтромбопагом-29Ф в первой линии (УУР С, УДД 5).

Пациентам с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином **рекомендуется** консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора (УУР С, УДД 5).

Пациентам с «зависимостью от циклоспорина» (усугублением цитопении/рецидивом на фоне постепенного снижения дозы или сразу после полной отмены) **рекомендуется** возобновление терапии циклоспорина в прежней дозе даже при отсутствии трансфузионной зависимости (**УУР А, УДД 2**). При отсутствии эффекта через 2-3 месяца - обсуждение вопроса о проведении курса лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином.

Пациентам при развитии рецидива АА **рекомендуется** проведение повторного курса лошадиного антитимоцитарного иммуноглобулина в прежнем режиме дозирования. Пациентам с АА **не рекомендуется** проведение терапии кортикостероидами системного действия (**УУР С, УДД 5**).

Терапия глюкокортикоидными гормонами не является патогенетической для АА. Применение глюкокортикоидных гормонов целесообразно лишь для профилактики ранних (анафилаксия, лихорадка, ознобы, сыпи) и поздних осложнений (сывороточная болезнь) терапии лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином в течение 14-21 дня от начала курса лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином.

Пациентам с АА при наличии показаний **рекомендуется** проведение заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (**УУР С, УДД 5**).

Лечение лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспорином невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов и этапом терапии. Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитарная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют следующий расчет 1 доза тромбоконцентрата ($0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов) на 10 кг массы пациента, полученного от одного донора. Трансфузии проводят перед каждым введением лошадиного антитимоцитарного иммуноглобулина, далее - в зависимости от числа тромбоцитов в крови, наличия и тяжести геморрагического синдрома.

Специальных методов реабилитации при АА не существует.

10. 5. Профилактика и диспансеризация

Методов профилактики АА в настоящее время не существует.

Пациентам с АА **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-гематолога для ранней диагностики рецидивов и своевременного начала их лечения (**УУР С, УДД 5**).

Частота наблюдения пациентов с АА после завершения лечения не регламентирована. В течение первого года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год. При диспансерном наблюдении, кроме осмотра пациента и сбора анамнеза и жалоб, необходимо выполнять общий (клинический) анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы. Остальные методы обследования могут применяться на усмотрение гематолога при наличии показаний.

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

10.6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение курса терапии лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином.
2. Проведение трансплантации костного мозга.
3. Профилактические трансфузии донорских компонентов крови.
4. Обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.
5. Плановое хирургическое вмешательство.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений.

2. Глубокая тромбоцитопения и/или анемия, требующие экстренных заместительных трансфузий.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. После проведенного курса лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином или трансплантации костного мозга - наблюдение в амбулаторном режиме или в режиме стационара кратковременного лечения.

2. Купирование геморрагических и/или инфекционных осложнений в полном объеме;

3. Выполненный комплекс диагностических и лечебных мероприятий.

11. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ УСИЛЕННОГО РАЗРУШЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ (ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ)

Гемолитические анемии характеризуются сокращённой продолжительностью жизни эритроцитов при нормальной или повышенной их продукции костным мозгом.

11.1. Физиология эритроцита

В физиологических условиях продолжительность жизни эритроцитов составляет 100-120 дней, и за это время он проделывает путь по кровеносному руслу около 180 км, и 160 тыс. оксигенаций, то есть эритроцит несет колоссальную функциональную нагрузку, а значит, характеризуется мощным метаболизмом.

Функциональная активность эритроцита определяется следующими факторами:

1. Сохранностью структуры эритроцита (“композиция эритроцита”).
2. Сохранностью формы эритроцита (двояковогнутый диск).
3. Сохранность процессов обеспечивающих метаболизм гемоглобина (является составной частью эритроцита).

Важнейшим фактором, обеспечивающим активную функциональную полноценность эритроцита, является биохимическая активность, которая обеспечивает синтез АТФ (макроэргов) которые, распадаясь, обеспечивают энергией эритроцит.

Из структуры эритроцита выделен уникальный белок-трипептид - глутатион. Именно он участвует во всех основных процессах жизнедеятельности эритроцита, обеспечивая сохранность его структуры, обеспечивает нормальный метаболизм гемоглобина.

Важнейшим компонентом, обеспечивающим сохранность формы, структуры эритроцита, являются липопропротеиды мембраны эритроцита. Огромное значение в обеспечении полноценности мембран эритроцитов придается ее белковым структурам. Важную роль играет способность эритроцита к деформируемости, т.е. способности не «застрывать» при входе в микрокапилляры и при выходе из синусов селезенки.

Стареющие эритроциты подвергаются секвестрации в синусах селезенки, а также в костном мозге. Из разрушенных эритро-

цитов высвобождается гемоглобин, который превращается в билирубин. В плазме крови циркулирует свободный, неконъюгированный (непрямой) билирубин.

В печени (в гепатоцитах) происходит конъюгация (связывание) билирубина с глюкуроновой кислотой и образуется билирубин-глюкуронид - связанный, конъюгированный (прямой) билирубин. Из печени прямой билирубин в составе желчи выделяется в кишечник, откуда частично всасывается в кровь. Поэтому в плазме крови циркулирует не только непрямой билирубин, но и малое количество прямого билирубина. В почках непрямой билирубин превращается в уробилин, который выводится из организма с мочой и окрашивает ее в соломенно-желтый цвет (чем больше уробилина в моче, тем она темнее). Прямой билирубин, который не всосался в кровь и остался в кишечнике, превращается в стеркобилин, который выводится из организма с калом и окрашивает фекалии в характерный коричневый цвет (чем больше стеркобилина в кале, тем он темнее; чем меньше, тем светлее).

11. 2. Клинические признаки и лабораторная диагностика

При гемолитических анемиях вследствие усиленного разрушения эритроцитов продолжительность их жизни укорачивается до 12 – 14 дней.

Патологический гемолиз может быть преимущественно внутриклеточным или внутрисосудистым.

Внутриклеточный распад эритроцитов происходит в клетках ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в селезенке, и сопровождается повышением в сыворотке содержания свободного билирубина, увеличением экскреции уробилина с мочой и калом, склонностью к образованию камней в желчном пузыре и протоках.

При внутрисосудистом гемолизе гемоглобин поступает в повышенном количестве в плазму и выделяется с мочой в неизменном виде или в виде гемосидерина. Последний может откладываться во внутренних органах (гемосидероз).

Внутриселезеночный гемолиз характерен для микросфероцитоза Минковского - Шоффара и гемоглобинопатий; внутрисосудистый гемолиз - для несфероцитарных гемолитических анемий вследствие энзимопатий эритроцитов, постгемотрансфузи-

онной гемолитической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии Маркиафавы - Микели.

По течению гемолиз может быть острым или хроническим.

Клинические признаки, свидетельствующие о наличии гемолиза:

- бледность и/или желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, темная моча (возможна связь с приемом медикаментов или контактом с химическими агентами), увеличение печени и/или селезенки.

Анамнестические данные — этническая принадлежность (выявление HbS у лиц негроидной расы, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у лиц еврейской национальности, талассемии у жителей Средиземноморья, Средней Азии, Закавказья), возраст (в период новорожденности у детей с положительным резус-фактором, рожденных от резус-негативных матерей, у детей с группой крови A(II) или B(III), рожденных от матерей с группой крови 0 (I), наличие желчно-каменной болезни у больного и/или его родителей, персистирующая анемия с повышенным количеством ретикулоцитов, хронические трофические язвы голеней и т.п.

Для заболеваний, протекающих с внутриклеточным гемолизом в селезенке, характерны:

- Спленомегалия.
- Гипербилирубинемия за счет повышения в крови непрямого билирубина.
- Гемолитическая желтуха с волнообразным (рецидивирующим) течением.
- Темно-коричневый (не черный) кал за счет большого количества стеркобилина.
- Темная моча цвета пива «портер» или вина «портвейн» за счет большого количества уробилина.
- Рецидивирующие гемолитические кризы (озноб, лихорадка, желтуха, темная моча, темный стул; в крови - острое уменьшение количества эритроцитов и Hb, высокий ретикулоцитоз, нарастание гипербилирубинемии, гиперкалиемия).

Для заболеваний, протекающих с хроническим внутрисосудистым гемолизом вне селезенки, характерны:

- Нормальные размеры селезенки.
- Гемоглобинемия (в плазме крови циркулирует свободный Hb)
- Гемосидеринурия и гемосидероз почек (в почках Hb превращается в гемосидерин).
- Гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином в крови.
- Гемолитическая желтуха с волнообразным (рецидивирующим) течением.

Для острого внутрисосудистого гемолиза вне селезенки характерны:

- Гемоглобинемия (в плазме крови циркулирует большое количество свободного Hb).
- Гемоглобинурия и черная моча (Hb выводится почками с мочой в неизменном виде).
- Риск острой почечной недостаточности.
- Риск ДВС-синдрома.

Усиление эритропоэза происходит в ответ на снижение уровня Hb и характеризуется ретикулоцитозом и появлением нормобластов в периферической крови, расширением эритроидного ростка костного мозга, экспансией кроветворного костного мозга (деформация плоских костей скелета), укорочение продолжительности жизни эритроцитов (при использовании изотопа Cr 51), наличием специфической морфологии эритроцитов.

11.3. Классификация

Все гемолитические анемии делятся на две большие группы: наследственные и приобретенные.

Наследственные гемолитические анемии являются следствием различных генетических дефектов в эритроцитах, которые становятся функционально неполноценными и нестойкими.

Приобретенные, гемолитические анемии связаны с воздействием различных факторов, способствующих разрушению эритроцитов (образование антител, гемолитические яды, механические воздействия и пр.).

Причины развития гемолитической анемии, не связанные с аномалиями эритроцитов

I. Иммунные.

A. Изоиммунные:

1. Гемолитическая болезнь новорожденных.
2. Вследствие трансфузии несовместимой крови.

Б. Аутоиммунные:

1. Идиопатические

- с тепловыми антителами;
- с холодowymi антителами;
- с антителами Доната – Ландштайнера;

2. Вторичные:

– при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами: Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирусы гепатита, вирус простого герпеса, вирус кори, краснухи, гриппа А, Коксаки тип В, ВИЧ; бактериями: стрептококки, брюшной тиф, *Escherichia coli*, *Mycoplasma pneumoniae*;

– вызванные приемом лекарственных препаратов и химическими

агентами: хинин, хинидин, фенацетин, аминосалициловая кислота, натрий цефалотин, пенициллин, тетрациклин, рифампицин, сульфаниламиды, хлорпромазин, пирамидон, дипирон, инсулин; свинец;

– при гематологических заболеваниях:

лейкозы, лимфопролиферативный синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (Синдром Эванса), пароксизмальная холодовая гемоглобинурия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

– при иммунных заболеваниях: системная красная волчанка, узелковый полиартериит, склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, агаммаглобулинемия, синдром Вискотта – Олдрича, дисгаммаглобулинемия, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная гемолитическая анемия (с положительной пробой Кумбса);

- опухоли: тератома яичников, дермоидные опухоли, тератома, карцинома.

II. Неиммунные

A. Идиопатические.

Б. Вторичные

1. Инфекции: вирусные (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит), бактериальные (стрептококковые, септицемия *E.coli*, *Clostridium perfringens*, *Bartonella bacilliformis*), паразитарные (малярия, гистоплазмоз).

2. Лекарственные препараты и химические агенты: фенилгидрозин, витамин К, нитробензин, сульфоны, фенацетин, ацетиламид; свинец.

3. Гематологические заболевания: лейкоз, апластическая анемия,

мегалобластная анемия, пикноцитоз.

4. Микроангиопатическая гемолитическая анемия: тромботическая тромбоцитопеническая хроническая шистоцитарная гемолитическая анемия, ожоги, маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца.

5. Другие: болезнь Вильсона – Коновалова, эритропоэтическая пурпура, остеопороз, гиперспленизм.

Причины развития гемолитической анемии вследствие аномалии эритроцитов

I. Дефект мембраны эритроцитов (мембранопатии).

А. Первичные мембранопатии со специфическими морфологическими нарушениями (изменение белкового состава мембраны):

1. Наследственный сфероцитоз.

2. Наследственный овалоцитоз.

3. Наследственный стоматоцитоз.

4. Врожденная гемолитическая анемия с дегидратацией эритроцитов.

Б. Изменение фосфолипидного состава мембраны.

В. Наследственная недостаточность АТФ-азы.

Г. Вторичные дефекты мембран эритроцитов.

II. Дефект ферментов эритроцитов (ферментопатии).

А. Нарушение анаэробного гликолиза:

1. Дефицит пируваткиназы.

2. Дефицит гексокиназы

3. Дефицит глюкозофосфатизомеразы.

4. Дефицит фосфофруктокиназы.

5. Дефицит альдолазы.
6. Дефицит триозофосфатизомеразы
7. Дефицит фосфоглицераткиназы.
- Б. Нарушение пентозофосфатного цикла:
 1. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
 2. Дефицит 6-фосфоглюконатдегидрогеназы
 3. Дефект синтеза глутатиона:
 - дефицит глутатионредуктазы;
 - дефицит глутатионпероксидазы;
 - дефицит S-трансферазы.
- В. Нарушение метаболизма нуклеотидов:
 1. Дефицит пиримидин-5-нуклеотидазы.
 2. Дефицит аденилаткиназы.
 3. Избыток аденозиндеаминазы.
- III. Нарушения синтеза гемоглобина.
 - А. Нарушение синтеза гема.
 1. Врожденная сидеробластная анемия.
 2. Врожденная эритропоэтическая порфирия.
 - Б. Нарушение синтеза глобина.
 1. Качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины).
 2. Количественные гемоглобинопатии (талассемии).
- IV. Врожденные дизэритропоэтические анемии.

11. 4. Отдельные виды гемолитических анемий

11.4.1. Микросфероцитоз

(болезнь Минковского - Шоффара)

Микросфероцитоз Минковского - Шоффара - наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и семейной агрегацией.

Причина заболевания - генетически детерминированный дефект мембраны эритроцитов - патологическая проницаемость мембраны эритроцитов для натрия и воды, в результате чего нормальные эритроциты превращаются в аномальные сферические - сфероциты или микросфероциты. В синусах селезенки происходит гемолиз микросфероцитов, поэтому возникают спленомегалия, гипербилирубинемия и рецидивирующая гемолитическая желтуха.

В большинстве случаев заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте. Характерны дисплазия соединительной ткани и аномалии развития черепа и скелета.

Для болезни Минковского - Шоффара характерно волнообразное кризовое течение - рецидивирующие гемолитические кризы, чередующиеся с периодами клинико-лабораторной ремиссии.

Гемолитический криз проявляется ознобом с лихорадкой и желтухой, темной мочой цвета пива «портер» или вина «портвейн» и темно-коричневым калом. На фоне гемолитического криза в крови остро уменьшается количество эритроцитов и Hb, нарастают ретикулоцитоз, гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином и гиперкалиемия. Гемолитический криз продолжается от 2-3-х до 10-12 дней. В межприступном периоде ремиссии желтуха исчезает, нормализуется цвет мочи и кала, в крови увеличивается количество Эц и Hb, уменьшается ретикулоцитоз, снижается гипербилирубинемия, нормализуется калиемия.

В диагностике микросфероцитоза Минковского - Шоффара необходимо учитывать клинические и лабораторные критерии. Важное диагностическое значение имеют:

- Семейный характер заболевания (семейная агрегация).
- Дебют заболевания в детском возрасте.
- Спленомегалия.
- Рецидивирующие гемолитические кризы.
- Волнообразная желтуха.
- Ретикулоцитоз в периферической крови.
- Гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином.
- Низкая осмотическая резистентность эритроцитов.

Микросфероцитоз дифференцируют с заболеваниями крови и печени, протекающими с гипербилирубинемией и рецидивирующей желтухой, - несфероцитарными гемолитическими анемиями вследствие ферментопатий эритроцитов, талассемией, аутоиммунными гемолитическими анемиями, хроническим гепатитом, синдромом Жильбера.

Радикальный метод лечения болезни Минковского - Шоффара - спленэктомия - удаление плацдарма гемолиза эритроцитов. После спленэктомии у больных наступает стабильная клинико-

лабораторная ремиссия - исчезают гемолитические кризы и желтуха, в крови нормализуется количество эритроцитов, Hb, ретикулоцитов и уровень непрямого билирубина, но пожизненно сохраняется микросфероцитоз с низкой осмотической резистентностью эритроцитов.

Спленэктомия показана при частых гемолитических кризах, резкой анемизации больных, инфарктах селезенки, приступах печеночной колики. При наличии соответствующих показаний в некоторых случаях одновременно со спленэктомией может быть произведена холецистэктомия. При легких компенсированных формах заболевания показания к спленэктомии следует ограничивать. В качестве предоперационной подготовки анемизированных больных показаны переливания эритроцитарной массы.

Назначение глюкокортикоидных гормонов при наследственном сфероцитозе неэффективно, исключение составляют апластические кризы заболевания.

Прогноз при наследственном сфероцитозе прогноз относительно благоприятный.

При медико-генетических консультациях супругов, один из которых болен наследственным сфероцитозом, необходимо объяснить, что вероятность возникновения заболевания у детей несколько ниже 50%.

11.4.2. Гемоглобинопатии

Гемоглобинопатии - наследственные заболевания, связанные с генетически детерминированными нарушениями синтеза Hb.

При гемоглобинопатиях развивается анемический синдром смешанного генеза - вследствие нарушения утилизации железа и гемолиза эритроцитов, содержащих аномальный Hb. Поэтому для гемоглобинопатий характерны: гипохромная микроцитарная анемия, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином, гемолитическая желтуха и спленомегалия.

К гемоглобинопатиям относятся: серповидно-клеточная анемия (тропическое заболевание, на территории России не встречается) и талассемия (мишеневидно-клеточная анемия) (наследственно-качественная гемоглобинопатия), талассемия

вследствие дефицита той или иной глобиновой цепи (наследственно-количественная гемоглобинпатия).

Талассемия (мишеневидно-клеточная анемия)

Талассемия («морская анемия») - наследственное заболевание, распространено в Средиземноморском и Черноморском бассейнах, встречается на Черноморском побережье Крыма и Кавказа, в Закавказье, Средней Азии на Ближнем Востоке.

Талассемия - семейное заболевание, дебютирует в детском возрасте, ассоциировано с дисплазией соединительной ткани и аномалиями развития черепа и скелета.

Причина заболевания - нарушение синтеза Hb и утилизации железа. При талассемии в эритроцитах синтезируется аномальный фетальный, или эмбриональный, Hb F, который в норме синтезируется только у плода в пренатальном периоде онтогенеза. Эритроциты содержат малое количество нормального взрослого Hb A и большое количество аномального фетального (эмбрионального) Hb F.

Эритроциты, содержащие аномальный Hb F, имеют особую форму (мишеневидные эритроциты) и легко разрушаются в синусах селезенки. Для талассемии характерен гемолитический синдром вследствие внутриселезеночного гемолиза аномальных эритроцитов: спленомегалия, гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином и гемолитическая желтуха.

В периферической крови - гипохромная микроцитарная анемия, ретикулоцитоз и мишеневидные эритроциты, содержащие аномальный Hb F. Вследствие нарушения утилизации железа при талассемии наблюдают высокое сывороточное железо (гиперферремия) и низкие показатели ОЖСС и ЛЖСС.

Течение талассемии волнообразное, с периодами обострений и ремиссий, для заболевания характерна волнообразная (рецидивирующая) желтуха.

Основа лечения талассемии - назначение больших доз витаминов группы B, которые стимулируют синтез нормального Hb и эритропоэз (витамин B₆, витамин B₁₂, фолиевая кислота). Препараты железа при талассемии неэффективны и противопоказаны из-за гиперферремии. В отличие от микросфероцитоза Минковского - Шоффара, спленэктомия при талассемии малоэффективна.

Талассемия вследствие дефицита глобиновых цепей

В зависимости от дефицита той или иной глобиновой цепи талассемии подразделяются на альфа- и бета-талассемии.

Бета-талассемия – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся уменьшением или отсутствием синтеза бета-глобиновых цепей. В зависимости от тяжести состояния выделяют три формы: большую, промежуточную и малую. Тяжесть клинических проявлений прямо пропорциональна степени дисбаланса глобиновых цепей.

Малая форма бета-талассемии. У гетерозигот болезнь, как правило, бессимптомна, уровень гемоглобина, уровень гемоглобина на нижней границе нормы или слегка снижен. Гематологические характеристики включают также микроцитоз, гипохромную, анизопойкилоцитоз с мишеневидностью и базофильной пунктацией эритроцитов периферической крови, в костном мозге отмечается незначительное расширение эритроидного ростка. Увеличение селезенки развивается редко и обычно выражено незначительно. Диагностическими тестами являются электрофорез гемоглобина и подсчет уровня Hb A₂, который, как правило, в два раза выше нормы (норма 2,0-3,5%). Уровень фетального гемоглобина в половине случаев слегка повышен – до 5%.

Большая форма бета-талассемии. Типичные клинико-гематологические черты заболевания появляются на 6-м месяце жизни, после переключения на взрослый тип глобинового синтеза, и проявляются в виде тяжелой гипохромной микроцитарной гемолитической анемии, требующей регулярных гемотрансфузий для поддержания адекватного уровня гемоглобина. У детей, не получающих заместительной терапии, тяжелая анемия приводит к ранней смертности в возрасте 3-4 лет. К клиническим проявлениям также относятся: прогрессирующее увеличение печени и селезенки, типичные изменения плоских костей за счет экспансии костного мозга и патологические переломы трубчатых костей. Вторичный гиперспленизм, приводящий к тромбоцитопении, лейкопении и ускоренному разрушению перелитых эритроцитов, еще больше осложняет клиническую картину. Задержка роста и полового созревания начинает обращать на себя внимание к 10 годам. Течение заболевания у неадекватно леченных больных

осложняется перегрузкой железа в результате трансфузий и повышенной всасываемости железа в кишечнике.

Гематологически большая форма бета-талассемии имеет дополнение в виде гипохромии, микроцитоза, анизопойкилоцитоза, полихромазии, фрагментации, базофильной пунктации эритроцитов; в периферической крови присутствует множество нормобластов. Уровень ретикулоцитов обычно невысок в виду массивной деструкции эритроидных предшественников в костном мозге. Костный мозг гиперклеточный, с выраженной гиперплазией эритроидного ростка с бедно гемоглобинизированными эритробластами.

Без заместительной терапии средний уровень гемоглобина составляет 50-60 г/л. Уровень Hb A2 варьирует в значительных пределах, фетальный Hb всегда повышен и может составлять 80% от общего уровня гемоглобина.

Больные большой формой бета-талассемии уже с раннего возраста нуждаются в заместительной терапии эритро массой. Адекватный трансфузионный режим обеспечивает им нормальный уровень жизни, блокирует гиперактивность костного мозга, предотвращает деформации плоских костей и раннего проявления гиперспленизма.

Промежуточная форма бета-талассемии по тяжести клинических проявлений находится между малой и большой формами бета-талассемии.

Альфа-талассемия — гемолитическая анемия вследствие дефицита синтеза альфа-глобина в результате потери или повреждения одного или нескольких альфа-глобиновых генов. Снижение синтеза альфа цепей приводит к накоплению свободных гамма- и бета- цепей и формированию нестабильных тетрамеров, имеющих большое сродство к кислороду, вследствие чего не способных выполнять функцию переноса кислорода. Клиническая картина тяжелой альфа-талассемии является комбинацией гипохромной анемии, гемолиза и дефектного транспорта кислорода вследствие наличия различных количеств физиологически неэффективного Hb в эритроцитах. В результате степень тканевой гипоксии значительно больше, чем можно ожидать от выявляемой степени анемии.

Лечение:

1. Трансфузионная терапия. Переливание эритроцитной массы при талассемии необходимо проводить для поддержания уровня Hb около 120 г/л, что предотвращает развитие вторичного гиперспленизма, деформации костей скелета и гиперволемии за счет угнетения собственного неэффективного эритропоэза.

2. Хелаторная терапия при перегрузке железом. Избыток железа накапливается в клетках системы фагоцитирующих макрофагов, емкость которых составляет около 10-15 г железа; далее железо откладывается во всех паренхиматозных органах и коже, приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений: циррозу печени, кардиомиопатии, сахарному диабету, гипотиреозу, гипопаратиреозу, гипогонадизму. Единственной возможностью предотвратить поражение органов и тканей является длительное назначение хелатирующих (деферроксамин, деферрипрон) под контролем сывороточного ферритина.

3. Спленэктомия проводится при повышенной потребности в трансфузиях эритроцитарной массы, спленомегалии с болевым синдромом, явлениях гиперспленизма.

11.4.3. Несфероцитарные гемолитические анемии

К несфероцитарным гемолитическим анемиям относятся:

1. Наследственные ферментопатии (энзимопатии) эритроцитов.

2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы - Микели).

3. Постгемотрансфузионная гемолитическая анемия (переливание несовместимой крови).

4. Отравление гемолитическими ядами:

- Отравление ядовитыми грибами.

- Укусы ядовитых змей или насекомых.

Для всех несфероцитарных гемолитических анемий, в отличие от микросфероцитоза Минковского - Шоффара и гемоглобинупатий, характерен **острый внутрисосудистый гемолиз вне селезенки** с обильным разрушением эритроцитов в сосудах почек или мезентериальных сосудах. Из разрушенных эритроцитов одновременно высвобождается большое количество Hb, который

циркулирует в плазме крови вне эритроцитов (**гемоглобинемия**) и в неизменном виде выводится почками с мочой, окрашивая ее в черный цвет (**гемоглобинурия**).

Клиническое проявление острого внутрисосудистого гемолиза - тяжелый **гемолитический криз** - озноб, лихорадка, тахикардия, одышка, боль в животе или пояснице, иктеричность, олигурия с черной мочой. В крови остро уменьшается количество эритроцитов и Hb, возникают высокий ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, гиперкалиемия. Продолжительность гемолитического криза от нескольких часов до нескольких дней.

Такой гемолитический криз опасен тяжелейшими осложнениями, такими как **острая сердечно-сосудистая недостаточность** с дестабилизацией гемодинамики, артериальной гипотонией и угрозой коллапса и шока; **ДВС-синдром** с разнонаправленными изменениями в свертывающей системе крови, сосудистыми тромбозами в периферических артериях и риском неукротимых кровотечений. При гемолизе в мезентериальных артериях возможен **парез кишечника с динамической кишечной непроходимостью**; при гемолизе в сосудах почек - **острая почечная недостаточность** (острое уменьшение клубочковой фильтрации, олигурия, вплоть до анурии, и гиперазотемия).

Неотложная помощь при гемолитическом кризе:

• **Глюкокортикостероиды:**

- преднизолон 150-300 мг (в/в струйно) + 150-300 мг (в/в капельно);
- затем преднизолон внутрь 20-40 мг/сут до купирования криза, с последующей отменой.

Профилактика ДВС-синдрома и острой почечной недостаточности:

- Гепарин 20 тыс. ЕД в сутки (внутривенно и подкожно).
- Дезагреганты.

Гемотрансфузионная терапия:

- Повторные переливания эритроцитарной массы.
- Повторные переливания нативной плазмы или плазмозаменителей.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-микели)

Причина заболевания - соматическая мутация эритроцитов с образованием клона аномальных эритроцитов, чрезвычайно чувствительных к ацидозу. В условиях ацидоза происходит острый массивный гемолиз эритроцитов в сосудах почек, который проявляется гемолитическим кризом с олигурией и гемоглобинурией.

Для болезни Маркиафавы - Микели характерны **рецидивирующие гемолитические кризы по ночам** на фоне ваготонии и физиологического ночного ацидоза. Среди ночи появляются боли в животе и пояснице по типу почечной колики, которые сопровождаются ознобом и лихорадкой, олигурия и гемоглобинурия (черная моча). В крови остро уменьшается количество эритроцитов и Hb, возникает высокий ретикулоцитоз.

Гемолитические кризы с гемоглобинурией рецидивируют по ночам - с частотой от нескольких раз в месяц до нескольких раз в год. Вне криза, в период ремиссии, сохраняются минимальный хронический внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина и гемосидеринурия. Для заболевания характерна **хроническая гипохромная анемия смешанного генеза** (гемолитическая за счет постоянного минимального гемолиза эритроцитов и железодефицитная за счет гемосидеринурии и потерь железа с мочой). Как осложнение развивается **гемосидероз почек**.

Перспективы лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии весьма проблематичны. Рекомендуются **большие дозы витамина Е** (для стабилизации мембран эритроцитов и профилактики ночных гемолитических кризов), **витамины группы В и препараты железа** (для стимуляции эритропоэза).

При гемолитическом кризе необходимы повторные переливания эритроцитарной массы (эритроциты, трижды отмытые физиологическим раствором), нативной плазмы и плазмозаменителей, гепарины и дезагреганты (для профилактики острой почечной недостаточности и ДВС-синдрома).

При болезни Маркиафавы - Микели глюкокортикостероиды неэффективны и противопоказаны, спленэктомия неэффективна.

11.4.4. Аутоиммунные гемолитические анемии

АГА - тяжелые гематологические заболевания, причина которых - дисфункция иммунной системы с продукцией аутоантител к эритроцитам (антиэритроцитарные аутоантитела - агглютинины или гемолизины), агглютинация и аутоиммунный гемолиз Эц.

Тепловые агглютинины (Ig G) провоцируют агглютинацию эритроцитов в тепле и гемолиз эритроцитов в синусах селезенки; холодовые агглютинины (Ig M) провоцируют агглютинацию эритроцитов на холоде и внутрисосудистый гемолиз эритроцитов вне селезенки; двухфазные гемолизины (Ig G) на холоде фиксируются на поверхности эритроцитов, а в тепле провоцируют внутрисосудистый гемолиз эритроцитов вне селезенки.

Первичная (идиопатическая) АГА - самостоятельное аутоиммунное заболевание; вторичные (симптоматические) АГА развиваются как осложнение на фоне системной красной волчанки и других диффузных заболеваний соединительной ткани, при системных васкулитах, аутоиммунном гепатите и других аутоиммунных заболеваниях.

Для АГА характерны волнообразное течение и рецидивирующие гемолитические кризы с ознобом, лихорадкой и желтухой с темной мочой. На фоне криза в крови остро уменьшается количество эритроцитов и Hb, нарастают ретикулоцитоз, гипербилирубинемия с высоким непрямым билирубином, гиперкалиемия. Гемолитический криз может осложниться острой почечной недостаточностью и ДВС-синдромом.

Вне криза, в период ремиссии, сохраняются изменения в анализах крови - нормохромная макроцитарная анемия с ретикулоцитозом и невысокая гипербилирубинемия (непрямой билирубин). Анемический синдром при АГА часто сопровождается аутоиммунной лейкопенией и аутоиммунной тромбоцитопенией.

АГА протекает с высокими показателями лабораторной и иммунологической активности - ускорение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, гипериммуноглобулинемия, криоглобулинемия. В крови часто определяются РФ, АНФ, LE-клетки, аутоантитела к лейкоцитам и тромбоцитам.

Диагноз АГА основан на определении в сыворотке крови антиэритроцитарных аутоантител и положительной пробе Кумбса

Основной метод лечения АГА - иммуносупрессивная терапия. С этой целью назначают *глюкокортикостероиды* (препарат выбора - преднизолон). На фоне гемолитического криза необходима ургентная терапия большими дозами глюкокортикостероидов: преднизолон вводят внутривенно в дозе 150-300 мг в течение 3-х дней. При тяжелом гемолитическом кризе показана пульс-терапия метилпреднизолоном - препарат вводят внутривенно капельно в дозе 500-1000 мг в течение 3-х дней. Затем преднизолон назначают внутрь в дозе 40-60 мг/сут. На фоне клинико-лабораторного улучшения дозу преднизолона медленно уменьшают (по 2,5 мг в неделю) до поддерживающей дозы. Поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 10-20 мг/сут необходимо проводить неопределенно долго. На фоне обострения АГА дозу преднизолона вновь следует увеличить до 40-60 мг/сут.

При неэффективности глюкокортикостероидов показана *спленэктомия*.

При неэффективности спленэктомии необходима **комбинированная иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками**. Для лечения АГА рекомендуются: азатиоприн (имуран) - 50-100 мг/сут, хлорбутин (лейкеран) - 4-6 мг/сут, циклофосфамид (циклофосфан - 200 мг 2-3 раза в неделю, эндоксан - 50-100 мг/сут), циклоспорин (сандиммун) - 100-150 мг/С/л. Необходимо помнить, что лейкопения и тромбоцитопения на фоне АГА строгое противопоказание для назначения цитостатиков.

12. АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

12. 1. Этиология и патогенез

Развитие анемии при ХБП обусловлено нарушением выработки ЭПО в почках. Тяжесть анемии коррелирует со степенью нарушения функции почек. В патогенезе анемии играют роль ДЖ и повышенный уровень воспалительных цитокинов. Анемия является предиктором развития гипертрофии левого желудочка, ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций. Повышение нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, обусловленных анемией, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. Таким образом, возникает порочный круг, в котором застойная сердечная недостаточность, заболевание почек и анемия взаимно усугубляют друг друга.

Анемия закономерно осложняет ХБП. Обычно анемия наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин, но может возникать и на более ранних стадиях заболевания. Причины приобретенной анемии при болезни почек многочисленны. Наиболее часто анемия при ХБП носит гипорегенераторный характер вследствие нарушения образования ЭПО в почках. При ДЖ анемия будет гипохромной, а при отсутствии ДЖ – нормохромной.

Код МКБ 10: D63.8 анемия при хронических заболеваниях, классифицированных в других рубриках.

12.2. Клиническая картина

Большинство жалоб и симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания.

Наиболее частыми жалобами у пациентов являются:

- сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;
- головокружение, шум в ушах;
- слабость, повышенная утомляемость.

При физикальном обследовании могут выявляться следующие признаки:

- бледность кожных покровов, видимых слизистых (желтушность кожи и слизистых при гемолизе);
- тахикардия, тахипноэ;
- приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
- вялость.

Следует иметь в виду, что дети могут быть более толерантными к анемии, чем взрослые. Это обусловлено отчасти большим сердечно-легочным резервом и отсутствием коронарных заболеваний, а также сравнительно быстрой компенсацией потери кислородтранспортной способности (смещение кислородтранспортной кривой вправо и снижение сродства гемоглобина к кислороду). Таким образом, компенсаторные механизмы хронической анемии у детей обеспечивают толерантность к очень низким концентрациям Hb при наличии небольшого количества симптомов или вообще при их отсутствии, особенно если анемия развивается медленно в течение недель или месяцев.

Многие факторы могут провоцировать декомпенсацию у пациента с анемией и приводить к гипоксии тканей и органов, которая угрожает жизни. Декомпенсация хронической анемии может наблюдаться при инфекциях, острой кровопотере.

Причины декомпенсации хронической анемии:

- повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;
- дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии.

Ранние признаки декомпенсации:

- затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);
- усиленное использование мышц живота для дыхания;
- раздувание крыльев носа.

Признаки острой декомпенсации:

- форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);
- изменение психического состояния;
- ослабление периферического пульса;
- застойная сердечная недостаточность;

- гепатомегалия;
- плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).

Пациент с этими клиническими признаками срочно нуждается в терапии, так как имеется высокий риск смерти из-за недостаточной кислородтранспортной способности.

12.3. Диагностика

12.3.1. Жалобы и анамнез

Всем пациентам с ХБП с подозрением на анемию **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для исключения возможных других причин анемии (**УУР С, УДД 5**).

При сборе у пациента жалоб выясняют наличие у него симптомов анемии.

При сборе анамнеза обращают внимание на возможные дополнительные причины развития анемии:

- кровотечения (острые и хронические);
- гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический);
- интеркуррентные заболевания (хронические инфекционно-воспалительные заболевания);
- дефицит Fe, фолатов, витамина В₁₂ (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).

12.3.2. Физикальное обследование

Всем пациентам с хронической болезнью почек с подозрением на анемию, а также всем пациентам с установленным диагнозом анемии при ХБП при каждом врачебном приеме **рекомендуется** визуальное исследование, пальпация, перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови (**УУР С, УДД 5**).

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, симптомов гемической гипоксии, возможных признаков декомпенсации анемического синдрома. При осмотре врач должен оценивать, как объективные физикальные симптомы анемии (бледность кожных покровов и видимых слизистых, тахикардия, тахипноэ), так и субъективные симптомы анемии при активном целенаправленном расспросе самого пациента или (в педиатрической практике) его родителей.

12.3.3. Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностическим триггером для начала гематологического обследования является выявление ХБП.

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

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

Всем пациентам с ХБП **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов с целью диагностики и дифференциальной диагностики анемии (УУР С, УДД 5).

Анемия диагностируется с учетом возрастных норм. Необходимо проводить коррекцию нормальных величин для детей, живущих в местности, расположенной на больших высотах.

Контроль уровня Hb следует проводить один раз в неделю при подборе дозы эритропоэзстимулирующих препаратов и переводе с рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) на дарбэпоэтин альфа, затем один раз в 2 недели, но не реже одного раза в месяц.

У пациентов ХБП, у которых гемодиализ не проводится, контроль уровня гемоглобина на фоне поддерживающего лечения эритропоэзстимулирующими препаратами следует проводить не реже одного раза в 3 месяца.

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

Пациентам с ХБП и анемией **рекомендуется** исследование уровня Fe сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина Fe, исследование уровня ферритина в крови с целью уточ-

нения характера анемии и дифференциальной диагностики с ЖДА (УУР С, УДД 5). При ХБП показатели обмена Fe (Fe сыворотки, ОЖСС, процент насыщения трансферрина) могут быть в пределах нормы, снижены или повышены.

При интерпретации уровня ферритина следует помнить, что данный показатель повышается при воспалительном процессе. Поскольку ферритин является острофазным белком, диагностическое значение следует оценивать отлично от пациентов, не страдающих ХБП. ЖДА диагностируется у пациентов с ХБП при содержании ферритина ниже 100 нг/мл. При количестве ферритина выше 100 нг/мл проценте, гипохромных эритроцитов более 6% или насыщении трансферрина ниже 20% диагностируют ФДЖ.

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

Более частый мониторинг насыщения трансферрина и концентрации ферритина показан:

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

Пациентам с анемией на фоне ХБП **рекомендуется** определение уровня витамина В₁₂ (цианокобаламина) в крови и исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с целью исключения В₁₂-дефицитной или фолиеводефицитной анемии (УУР С, УДД 5).

Пациентам с ХБП **рекомендуется** выполнение биохимического анализа крови общетерапевтического (определение уровня креатинина, мочевины, определение скорости клубочковой фильтрации, общего белка, АЛТ, АСТ) для оценки функции почек и печени (УУР С, УДД 5).

Проводятся необходимые исследования при наличии дополнительных показаний, например, данных о патологии ЖКТ, подозрении на скрытые кровотечения из ЖКТ.

12.4. Лечение

Назначение препаратов Fe и эритропоэзстимулирующих препаратов позволяет повысить уровень Hb у большинства пациентов с ХБП. Лечение анемии при ХБП включает также коррекцию прочих устранимых причин снижения Hb, например, дефицита витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, лечение воспалительного процесса.

Пациентам с ХБП и анемией при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл **рекомендуется** назначение препаратов Fe для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20% и ферритина выше 100 нг/мл (УУР С, УДД 5).

Пациентам в додиализной стадии ХБП или находящимся на перитонеальном диализе следует назначать оральные препараты Fe. Пациентам на гемодиализе показаны внутривенные препараты Fe. Препараты Fe используются в стандартных дозах, определяемых безопасностью и переносимостью. При проведении гемодиализа поддерживающая доза составляет для внутривенных препаратов Fe (сахарат Fe) 1 мг элементарного Fe на кг массы тела в неделю. При внутривенном введении первой дозы препаратов Fe необходимо тщательно наблюдать за пациентом во время введения и не менее 60 минут после введения. Следует обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий в случае развития серьезных побочных эффектов.

Следует избегать назначения внутривенных препаратов Fe при активной системной инфекции.

Пациентам с ХБП и анемией ниже 100 г/л **рекомендуется** назначение эритропоэзстимулирующих препаратов для достижения целевого уровня Hb (УУР С, УДД 5). До начала лечения следует исключить все корректируемые причины анемии (в том числе ДЖ и воспалительный процесс).

Эритропоэзстимулирующие препараты вводятся внутривенно или подкожно у пациентов на гемодиализе. У остальных паци-

ентов (преддиализная стадия, перитонеальный диализ) следует вводить эритропоэзстимулирующие препараты подкожно.

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

Для дарбэпоэтина альфа начальная доза при подкожном или внутривенном введении препарата составляет 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю. У пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, подкожно 1 раз в 2 недели.

Частота введения эритропоэзстимулирующих препаратов должна подбираться индивидуально на основе оценки стадии ХБП, режима остального лечения, эффективности, предпочтений пациента и типа эритропоэзстимулирующих препаратов.

Целевая скорость повышения уровня Hb составляет 10 г/л за первые 2 недели. Если увеличение уровня Hb происходит недостаточно быстро (менее 10 г/л за 4-недельный период) следует увеличить дозу препарата примерно на 25%. Увеличение дозы должно проводиться не чаще одного раза в четыре недели. У маленьких детей, по сравнению с взрослыми, повышение уровня Hb может начинаться позднее. Поэтому увеличение дозы эритропоэзстимулирующих препаратов проводится, если уровень Hb не повышается на 20 г/л за 8 недель или уровень Hb недостаточен для того, чтобы предотвратить гемотрансфузии.

Повышение уровня Hb не должно превышать 10 г/л за любой 2 недельный период.

Снижение дозы проводится при приближении уровня Hb к 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста уровня Hb выше, чем 10 г/л за 2 недели.

Пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями должны наблюдаться особенно тщательно. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии эритропоэзстимулирующими препаратами. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня АД, следует проводить адекватную гипотензивную терапию.

Лечение анемии при ХБП вследствие сахарного диабета (диабетической нефропатии)

Принципы лечения ХБП у пациентов с СД зависят от стадии ХБП. Наряду с оптимизацией сахароснижающей терапии, контроля АД, коррекцией дислипидемии, заместительной почечной терапией необходима коррекция анемии, которая также зависит от стадии ХБП.

Старт терапии у всех пациентов вне зависимости от стадий ХБП заключается в назначении препаратов железа с контролем показателей обмена железа. При невозможности достижения целевых значений показателей обмена железа (насыщения трансферрина железом 20-30%, ферритина плазмы на додиализной стадии ХБП -> 100 нг/мл, на диализе 20-500 нг/мл), коррекция анемии на додиализной стадии ХБП с уровнем Hb <100 г/л заключается в назначении средств, стимулирующих эритропоэз. Для улучшения качества жизни у некоторых пациентов терапию эритропоэзстимулирующими препаратами можно начинать при уровне Hb >100 г/л. При уровне Hb >115 г/л применять эритропоэзстимулирующие препараты не рекомендуется. При замещении утраченных функций почек методом диализа терапия анемии эритропоэзстимулирующими препаратами назначается при снижении Hb крови < 90-100 г/л.

Лечение пациентов с резистентностью к эритропоэзстимулирующим препаратам

Первичная резистентность к эритропоэзстимулирующим препаратам констатируется при отсутствии повышения содержания Hb в течение месяца после назначения стандартной, рассчитанной по весу дозировки. Вторичная резистентность к эритропоэзстимулирующим препаратам констатируется в случае, если после периода стабильного уровня Hb на исходно подобранной дозе возникает необходимость повышения дозы эритропоэзстимулирующих препаратов на 50% для поддержания такого же содержания Hb (УУР С, УДД 5).

Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к эритропоэзстимулирующим препаратам **рекомендуется** обследование для выявления причин ее развития и устранение поддающихся лечению причин (УУР С, УДД 5).

Пациентам с ХБП и анемией, которые остаются резистентными к эритропоэзстимулирующим препаратам несмотря на устранение поддающихся лечению причин, **рекомендуется** индивидуализация лечения с возможными вариантами (УУР С, УДД 5):

- Наблюдение, при допустимом снижении уровня Hb.
- Продолжение лечения с помощью эритропоэзстимулирующим препаратам при наличии хотя бы умеренного положительного эффекта.
- Гемотрансфузии.

Гемотрансфузии у пациентов с ХБП и анемией

Пациентам с ХБП при наличии симптомов, вызванных анемией, для стабилизации состояния пациента (например, острое кровотечение, нестабильная ишемическая болезнь сердца) или необходимости предоперационной подготовки **рекомендуется** рассмотреть вопрос о переливании эритроцитов (УУР С, УДД 5).

Показания к гемотрансфузии при хронической анемии могут возникать в случае неэффективности терапии эритропоэзстимулирующими препаратами (например, при наличии сопутствующей гемоглобинопатии, недостаточности костномозгового кроветворения, резистентности к эритропоэзстимулирующим препаратам).

Решение о проведении гемотрансфузии должно быть основано на появлении симптомов, вызванных анемией, а не на произвольно выбранном критическом уровне Hb.

Пациентам с ХБП и анемией при отсутствии симптомов анемии **рекомендуется** по возможности избегать переливания эритроцитов для минимизации риска, связанного с их использованием (УУР С, УДД 5). До начала лечения следует исключить все корректируемые причины.

Пациентам с ХБП и анемией, подходящих для трансплантации, **рекомендуется** особенно избегать, по возможности, гемотрансфузий для минимизации риска аллосенсибилизации (УУР С, УДД 5).

Специфическая медицинская реабилитация для детей и взрослых с ХБП и анемией неразработана.

12.5. Профилактика, диспансеризация, организация медицинской помощи

Первичная профилактика заключается в рациональном питании, своевременной диагностике и лечении дефицита Fe, своевременном начале диализа. Около 47% пациентов уже на преддиализной стадии нуждаются в назначении эритропоэзстимулирующих препаратов. После начала гемодиализа и перитонеального диализа практически все пациенты требуют назначения эритропоэзстимулирующих препаратов.

Пациентов с анемией на фоне ХБП следует наблюдать пожизненно.

Учитывая, что анемия является типичным осложнением ХБП, ее коррекция проводится в рамках лечения основного заболевания. Показаниями к госпитализации будут служить выраженная анемия ($Hb \leq 70-75$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л), либо наличие симптомов и признаков анемической гипоксии даже при более высоких показателях концентрации Hb.

13. АНЕМИИ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

13.1. Гемолитические анемии от воздействия производственных факторов

13.1.1. Этиология

Эта группа анемий относится к приобретённым гемолитическим анемиям, обусловленным воздействием промышленных химических веществ, физических факторов.

Приобретенные гемолитические анемии делятся по в зависимости от фактора, вызывающего гемолиз: антитела, механическая травма эритроцитов, лекарственные вещества и промышленные химические яды, вызывающие гемолитические анемии у пациентов и работников различных химических производств.

В промышленном производстве используют вещества, оказывающие непосредственное гемолитическое действие. Выраженность гемолиза определяется путями проникновения в организм, а также уровнем и временем воздействия. К этим веществам относятся:

✓ Мышьяковистый водород – AsH_3 (предельно допустимая концентрация $0,3 \text{ мг/м}^3$). Это тяжелый бесцветный газ, который применяется в производстве ряда химических веществ, в том числе анилиновых красителей, при лужении и пайке, при цинковании, бронзировании, воронении металлов, при травлении металлов кислотами, если кислоты или соединения металлов содержат мышьяк; при электролитических реакциях, при получении ацетилена из карбида кальция. Таким образом, мышьяковистый водород образуется при соединении технических кислот с металлами и соединениями, которые содержат мышьяк. В ходе реакции образуется водород, восстанавливающий мышьяк в мышьяковистый водород. При его распаде образуется диэтиларсин $\text{AsH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Появляется характерный чесночный запах. Основной путь поступления яда в организм в условиях производства - ингаляционный.

✓ Фенилгидразин – $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NHNH}_2$ (предельно допустимая концентрация $0,1 \text{ мг/м}^3$). Фенилгидразин применяется для изготовления синтетических смол, пластмасс, искусственного волокна, красителей, инсектицидов; используется в качестве смягчите-

ля и пластификатора для резины; в фармацевтической промышленности для изготовления препаратов пирамидона.

✓ Толуилендиамин – $C_6H_5CH_3(NH_2)_2$ (предельно допустимая концентрация 2 мг/м^3). Он применяется в производстве красителей и некоторых полимерных материалов.

✓ Гидроперекись изопропилбензола (гипериз) (предельно допустимая концентрация 1 мг/м^3). Гипериз используется как промежуточный продукт в производстве фенола и ацетона, как катализатор в производстве полиэфирных и эпоксидных смол, каучуков, стеклопластиков и других полимерных материалов.

13.1.2. Патогенез при воздействии промышленных токсичных веществ

Основным патогенетическим механизмом является нарушение целостности эритроцита, что обусловлено или непосредственным воздействием токсичного вещества на основные липидные и белковые элементы мембраны, или воздействием его на ферменты, регулирующие энергетические процессы в эритроците и синтез Hb. Все это ускоряет гибель эритроцитов.

В основе гемолитического действия ядов лежит их способность вызывать образование активных радикалов кислорода (гидроперекисный радикал, гидроксил-радикал, супероксидный анион-радикал, перекись водорода и др.). Это приводит к патологическому окислению, необратимым сдвигам в липидах мембран эритроцита, ингибированию активности сульфгидрильных групп и соответственно к функциональным и структурным изменениям Hb.

Токсичные вещества вызывают образование активных форм кислорода только при нарушении функционального состояния защитных антиоксидантных систем. Это антиоксидантные ферменты (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы и др.) и система глутатиона.

Происходит нарушение равновесия между прооксидантными и антиоксидантными системами организма.

Так, например, острый внутрисосудистый гемолиз, вызываемый AgH_3 , развивается в результате как прямого действия на

мембрану эритроцита, ингибции активности каталазы эритроцита и редуктазы глутатиона.

Некоторые промышленные яды вызывают «вторичное» гемолитическое действие, которое является не основным в патогенезе патологии. Это происходит из-за особенностей их метаболизма и токсикокинетики. Таков механизм гемолитической анемии, сопутствующей острой интоксикации метгемоглобинообразователями (анилином, нитроанилином, нитробензолом и др.), выраженной форме свинцовой интоксикации. Эти же соединения при длительном воздействии могут вызывать внутриклеточный хронический компенсированный гемолиз, протекающий в клетках ретикулоэритроцитарной системы (рис.13).



Рис. 13. Патогенез гемолитической анемии при воздействии промышленных токсичных веществ

13.1.3. Патологическая анатомия

Патологоанатомические изменения при интоксикациях промышленными гемолитическими ядами зависят от времени наступления и причин смерти (рис. 14).

В зависимости от степени гемолиза эритроцитов и пропитывания тканей растворенным гемоглобином кожа приобретает различной интенсивности желтовато-бронзовую окраску.

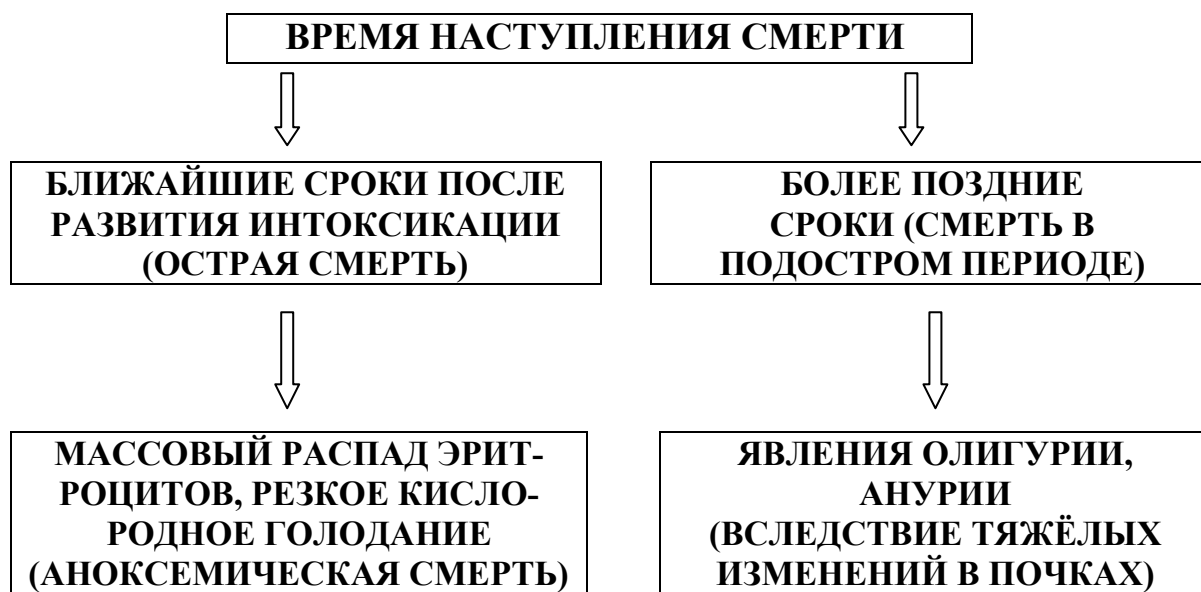


Рис. 14. Время наступления смерти и её причины при воздействии промышленных ядов гемолитического действия

Желтушность менее выражена в более поздние сроки смерти. Кровь имеет темно-красный цвет, что указывает на действие гемолитического яда. Имеет место отек легких, вещества мозга, разной степени выраженности отек слизистых оболочек полости рта, гортани.

Вследствие гемоглобин- и гемосидеринурии, скопления масс распавшихся эритроцитов наблюдаются выраженные микроскопические изменения в почках.

В селезенке имеет место отложение гемосидерина. В печени находят мелкокапельное ожирение печеночных и ретикулоэндотелиальных клеток, значительное отложение Fe. В случае смерти в подостром периоде, помимо отека и дистрофических изменений в нервных клетках, обнаруживаются мелкие кровоизлияния, выраженная нейронофагия.

13.1.4. Клиническая картина

Клиника острых внутрисосудистых гемолитических анемий, вызванных различными токсичными веществами, оказывающими прямое гемолитическое действие, имеет много общего. Рассмотрим клиническую картину на примере мышьяковистого водорода, потому что он является наиболее типичным представителем этой группы ядов.

В лёгких случаях отравления AsH_3 наблюдается скудная клиническая симптоматика: слабость, головная боль, тошнота, небольшой озноб, небольшая желтушность склер.

При выраженных формах острых интоксикаций имеет место скрытый период (от 2 до 14 часов), хотя гемолиз начинает развиваться сразу после поступления токсичного вещества в организм. После скрытого периода у пострадавших развивается анемия, появляются общая слабость, головная боль, головокружение, озноб, боли в эпигастральной области, тошнота, рвота. Моча становится тёмно-красной вследствие гемоглобинурии. В ней большое количество белка и форменных элементов. Часто гемоглобинурия является первым признаком интоксикации.

Далее наступает период прогрессирующего гемолиза. Через 2-3 дня появляется желтуха, значительно ухудшается общее состояние, появляются выраженные одышка и тахикардия, рвота желчью, боли в правом подреберье и поясничной области. Наблюдается увеличение селезёнки. Температура повышается до фебрильных цифр (38—39 °C).

В дальнейшем появляется сильная жажда, усиливается желтуха. Анемия становится выраженной. В крови выраженное снижение эритроцитов и гемоглобина. Проявлением активации эритропоэза является ретикулоцитоз. Он может достигать в периферической крови 200-300 ‰. Увеличивается количество эритроцитов с базофильной зернистостью. Наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, редко эозино- и лимфопения.

Нарастает билирубинемия, сначала преимущественно за счёт непрямой фракции. Между выраженностью билирубинемии и интенсивностью гемолиза нет прямой зависимости. Уровень билирубина определяется также функциональным состоянием

печени. Если функция печени сохранена, то даже при значительном гемолизе гипербилирубинемия чаще умеренная.

При нарушении функции печени отмечается более высокое содержание билирубина за счет обеих фракций. Обычно на третьи-пятые сутки, когда в процесс вовлекается печень и развивается период печеночной недостаточности увеличиваются размеры печени, нарастает интенсивность желтухи, повышается уровень ферментов в сыворотке крови.

Часто в том же временном промежутке развивается почечная недостаточность. Нарушение функции почек развивается из-за закупорки почечных канальцев продуктами распада гемоглобина и раннего развития дегенеративного поражения проксимальных канальцев, ишемией коры органа. Вследствие этого развивается прогрессирующая олигурия, азотемия, нарушение фильтрации, реабсорбции, экскреторной функции. В период развития нефропатии моча светлая. Определяется только микрогематурия.

При своевременном лечении отмечается регрессия симптомов почечной недостаточности и наступает период выздоровления или обратного развития, который продолжается от 4 до 8 недель.

При отравлении AsH_3 довольно долго сохраняются (до полугода) нарушения: со стороны крови – анемия, почек – нарушение некоторых функциональных проб, сердечно-сосудистой системы – тахикардия, боли в области сердца, нарушения ритма. Нередко длительно остаются явления полиневропатии с невралгическими болями, нарушениями чувствительности.

На фоне выраженной анемии возможно присоединение инфекции и осложнения в виде развития пневмоний.

Длительно сохраняются также головная боль, головокружение, тошнота, боли в животе, нерезкая желтуха, тёмная моча.

В случае хронической интоксикации AsH_3 больных беспокоят головные боли, отсутствие аппетита, повышенная утомляемость, снижение веса, боли в животе, жидкий стул. Возможны жалобы на затрудненное дыхание, кашель, онемение пальцев ног, отёчность лица и век. В крови выявляется умеренная анемия с дегенеративными изменениями эритроцитов и базофильной зернистостью в них, лейкоцитоз.

13.1.5. Диагностика

Диагноз интоксикаций мышьяковистым водородом в типичных случаях, как правило, особенных затруднений не вызывает. Он основывается на жалобах пациентов, характерной клинической симптоматике на данных лабораторных методов обследования (общие анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, мочи на Hb и гемосидерин). Важно обнаружение мышьяка в биологических средах.

Большую роль играет изучение санитарно-гигиенической характеристики условий труда (данные о загрязнении воздуха рабочей зоны токсичными веществами гемолитического действия), выписки из амбулаторной карты о перенесённых заболеваниях и проведённых предварительных и периодических медицинских осмотрах, профессионального маршрута (по копии трудовой книжки). Дифференциальный диагноз проводится с другими формами гемолитических анемий.

13.1.6. Лечение

Терапия интоксикаций мышьяковистым водородом и другими промышленными ядами гемолитического действия должно быть направлено на прекращение гемолиза, выведение мышьяка из организма, дезинтоксикацию, ликвидацию симптомов печеночной и почечной недостаточности.

Для лечения гемолиза используют введение гипертонического (10—20 %) раствора глюкозы и 4 % раствора гидрокарбоната натрия для коррекции ацидоза.

Выведение свободного гемоглобина достигается с помощью форсированного диуреза с использованием маннитола, мочевины, фуросемида. Форсированный диурез показан только после устранения гемодинамических расстройств. Для дезинтоксикации применяют гемодез, полиглюкин, реополиглюкин, кокарбоксилазу, витамины группы В, аскорбиновую кислоту.

В качестве антидотов используют тиоловые соединения: унитиол (5 % раствор внутривенно капельно на 10% растворе глюкозы от 50 до 150 мл в сутки), меркаптимид (40 % раствор 1—2 мл внутримышечно до 5—7 мл/сут), антарсин (5 % раствор 1 мл внутримышечно).

13.1.7. Профилактика

На производствах, где возможно образование AsH_3 и других гемолитических ядов, необходимы инженерно-технические мероприятия в виде герметизации аппаратуры и механизации производственных процессов, а также организации рациональной вентиляции. Важен текущий санитарный надзор. На предприятиях широко используют химический контроль за воздушной средой с целью предупреждения о превышении предельно допустимой концентрации мышьяковистого водорода. Важны и организационные мероприятия. Этой формой профилактики являются проведение периодических медицинских осмотров согласно приказу МЗ РФ № 29н от 28.01.21 г. «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвёртой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры», аттестация рабочих мест.

Медицинские осмотры при работе с мышьяковистым водородом проводятся 1 раз в 2 года с привлечением дерматолога и оториноларинголога, терапевта, невролога, психиатра-нарколога, хирурга. Необходимые исследования: общий анализ крови с тромбоцитами, общий анализ мочи, ЭКГ, измерение артериального давления, определение общего холестерина и глюкозы натощак, флюорография грудной клетки. Женщины должны быть осмотрены гинекологом с проведением обследования на флору и атипичные клетки, УЗИ органов малого таза, маммографии.

В числе медицинских противопоказаний противопоказаниями к работе с мышьяковистым водородом находятся: болезни крови, кроветворных органов тяжёлой или средней степени с прогрессирующим или рецидивирующим течением, метгемоглобинемии, анемии даже лёгкой степени (гемоглобин 100-130 г/л у мужчин, 90-120 г/л у женщин), злокачественные новообразования всех органов и тканей,

13.1.8. Экспертиза трудоспособности

Трудоспособность при острых гемолитических состояниях определяется тяжестью перенесенной интоксикации.

При легких формах отравления, когда имеют место обратимые гематологические изменения, наблюдается восстановление трудоспособности после проведения терапии. В этих случаях рабочие могут вернуться на прежнюю работу.

При тяжелых формах отравления, когда, несмотря на длительное лечение, наблюдаются остаточные явления интоксикации (симптомы функциональной недостаточности печени, почек, анемия), необходимо прекращение контакта с веществами гемолитического действия. Необходимо направление больных на медико-социальную экспертизу для установления процентов утраты трудоспособности. Пациенты нуждаются в переквалификации. На срок переквалификации возможно установление профессиональной группы инвалидности.

13.2. Апластические и гипопластические анемии, вызванные промышленными ядами

13.2.1. Этиология

К этим ядам относятся ароматические углеводороды: бензол (C_6H_6), его гомологи (ксилол, толуол), хлорбензол (C_6H_5Cl), гексаметилендиамин ($NH_2[CH_2]_6NH_2$), гексахлорциклогексан ($C_6H_6Cl_6$). Эти вещества используют в реакциях органического синтеза для получения различных полимерных синтетических материалов (полимеризации, конденсации), применяют в качестве растворителей, используют для получения нейлона, различных пластмассовых изделий, в фармацевтической промышленности, в качестве пестицидов. Бензол входит в состав некоторых видов нефти, моторного топлива, в небольших количествах содержится в технических горючих газах, в нефтяных бензинах-растворителях, может находиться как примесь в его гомологах (толуол, ксилол) и других органических растворителях.

Предельно допустимая концентрация бензола (ПДК) 5 мг/м^3 воздуха.

Бензол и его гомологи вызывают характерные изменения в крови. Это развитие гипо- и апластических состояний. Наиболее тяжёлые нарушения вызывает бензол. Бензол – жидкость со спе-

цифическим ароматическим запахом. Он легко растворим в спирте, эфире, жирах, липоидах и трудно растворим в воде. В условиях производства проникновение бензола и его соединений в организм человека возможно через лёгкие в виде паров и через неповреждённую кожу. При воздействии бензола возможно развитие как острых, так и хронических интоксикаций.

Острые отравления возникают вследствие кратковременного вдыхания больших концентраций паров бензола. Хроническая интоксикация развивается при длительном вдыхании небольших концентраций паров бензола (но превышающих предельно допустимые концентрации) или при систематическом попадании его на кожные покровы. Значительная часть бензола и его гомологов выводится из организма с выдыхаемым воздухом и мочой. Другая часть бензола окисляется с образованием фенола, дифенолов, которые выводятся с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой или соединений с серой.

13.2.2. Патогенез

Механизм развития токсической гемодепрессии многообразен и сложен. Он включает как непосредственное цитотоксическое действие на самые ранние клетки предшественники гемопоэза – плюрипотентные стволовые клетки, так и на микроокружение последних (стромальные клетки костного мозга и других кроветворных органов, неклеточные элементы). Следствием указанного действия является уменьшение количества стволовых клеток, нарушение их пролиферации и дифференциации (рис. 15).

Бензол и его гомологи действуют на морфофункциональное состояние клеток гемопоэза. Это обусловлено воздействием на процессы перекисного окисления липидов, синтез ДНК, окислительное фосфорелирование, что приводит к дефекту продукции и сокращению выживаемости клеток. В первую очередь это касается гранулоцитов.

Важна роль аутоиммунных механизмов в развитии гемодепрессии. Происходит нарушение антигенраспознающих свойств Т-лимфоцитов и их депрессивное действие на миелопоэз.

Антигенное (гаптенное) действие бензола является одним из трех компонентов его повреждающего влияния на систему крови,

активирует гемопоэз в условиях, когда активированные ростки гемопоэза приобретают повышенную чувствительность к бензолу, что усиливает его специфический гематотропный эффект.

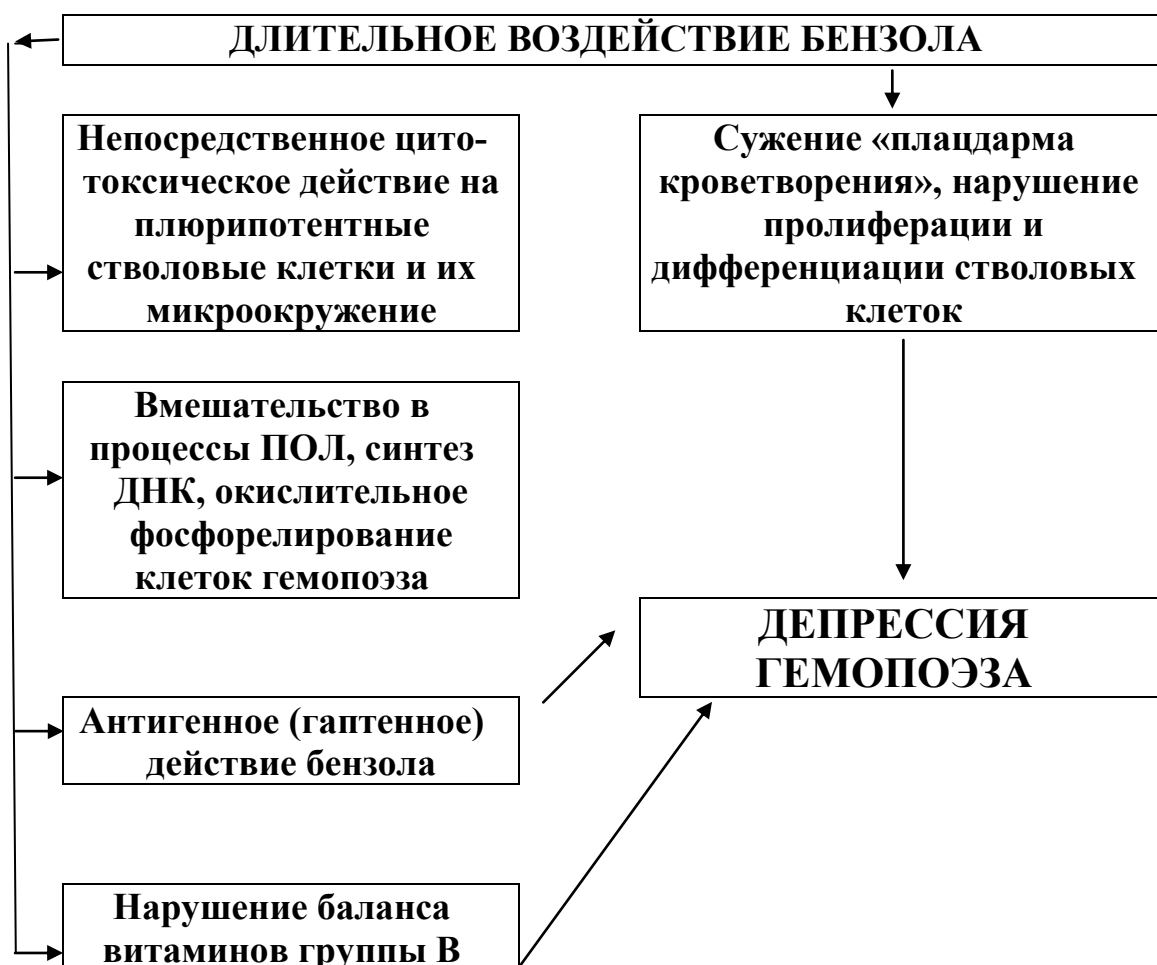


Рис. 15. Патогенез гемодепрессии при действии бензола и его гомологов

Плазматизация кроветворной ткани, возрастание гетерогенности лимфоцитов за счет увеличения доли лимфоцитов с активированным синтезом РНК и изменения ферментативной активности цитоплазмы лимфоцитов являются признаками цитотоксичности вследствие антигенного действия бензола. Лимфоидная ткань обеспечивает нормальное течение клеточных дифференцировок в процессе гемопоэза. Пусковым механизмом гематотропного действия бензола служит нарушение взаимодействия между клетками лимфоидного ряда и другими видами кроветворных клеток. Так, тимоциты регулируют дифференцировку стволовых клеток в направлении эритропоэза. Определенные фракции Т-лимфоцитов обеспечивают гранулоцитарную дифференцировку.

Не исключается регулирующее влияние лимфоцитов опосредованно через макрофаги.

От выделения макрофагами стимуляторов и ингибиторов этого процесса, регулирующих образование Т- и В-лимфоцитов зависит лимфоидная дифференцировка полипотентной стволовой клетки. Механизмы нарушения взаимодействия иммунокомпетентных и кроветворных клеток, которые приводят к гипоплазии кроветворной ткани, могут быть различными и заключаться в следующем:

- ✓ Прямое цитотоксическое действие Т-лимфоцитов на клетки-предшественники костного мозга.

- ✓ Выработка антител против стволовых клеток с угнетением роста эритроидных и лимфоидных коммитированных стволовых клеток.

- ✓ Выработка антител против гуморальных стимуляторов гемопоэза, например, эритропоэтина.

Изменения лимфоидной ткани, в первую очередь из-за нарушений иммуногенеза, являются не только самыми ранними, но и самыми стабильными в отличие от воздействия на пролиферацию стволовых клеток и других кроветворных клеток на всех уровнях созревания. Длительные иммунные сдвиги способствуют "запуску" устойчивых изменений гемопоэза. Таким образом, в лимфоидной ткани сфокусированы все 3 эффекта поражения крови: специфический, неспецифический (с элементами компенсации) и антигенный, свидетельствующие о ее ключевой роли в развитии бензолной гемопатии.

При интоксикации бензолом и его гомологами нарушается витаминный баланс. Снижается содержание витаминов группы В (в первую очередь пиридоксина и цианкобаламина), участвующих в процессе костномозгового кроветворения.

Степень выраженности анемии, лейкопении, и тромбоцитопении зависит от интенсивности и продолжительности действия яда, индивидуальной чувствительности организма, состояния эндогенных факторов, влияющих на гемопоэз. Особенно это важно для женщин: дисфункция вилочковой, щитовидной желёз, яичников, дефицит железа, и др.

13.2.3. Патологическая анатомия

При выраженной хронической интоксикации наблюдаются общее малокровие и геморрагический синдром, проявлениями которого являются точечные кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, полость рта, серозные оболочки внутренних органов. Нередко геморрагии могут наблюдаться в мягких мозговых оболочках, веществе больших полушарий мозга, его желудочках.

Микроскопическая картина препаратов, полученных при стерильных пункциях или трепанобиопсии подвздошной кости различна. При умеренной цитопении периферической крови она характеризуется признаками лёгкого гипопластического состояния. Это выражается в снижении количества сегментоядерных нейтрофилов со снижением числа молодых клеток миелоидного ряда, непостоянным ретикулоцитозом. Наличие ретикулоцитоза, гиперплазии эритроидного ростка, повышения митотической активности клеток миелоидного ряда говорит об активации регенераторных процессов и является компенсаторной реакцией.

При тяжёлых формах интоксикации отмечается аплазия костного мозга с поражением всех трёх его ростков (практически исчезновение клеток) и избыточным фиброзом элементов стромы.

В печени и почках наблюдаются дистрофические изменения, межуточный склероз, возможно появление инфильтратов из плазматических клеток.

13.2.4. Клиническая картина

Типичным представителем ядов-гемодепрессантов является бензол.

Острая интоксикация протекает без поражения системы крови как отравление веществом наркотического действия.

Хроническая интоксикация бензолом протекает с преимущественным поражением гемопоэза и нервной системы, а также изменениями в других органах и системах.

Длительный контакт с бензолом приводит к развитию хронической **бензольной** интоксикации (лёгкой, средней и тяжёлой степени) и лейкозов (острых и хронических).

При хронической интоксикации выделяют:

а. клинические формы преимущественного поражения:

1. Изменения в системе кроветворения. Это типичная цитопения. В современных условиях она умеренно выраженная с преобладанием лейкопении) и различная реакция костномозгового кроветворения (от компенсаторного напряжения кроветворной функции до выраженного гипо- и апластического состояния).

2. Геморрагический синдром.

3. Изменения в нервной системе: астеноорганический синдром, вегетативный полиневрит, функциональные нарушения центральной нервной системы с вегетативной гипер- и гипореактивностью.

б. Возможные нарушения других органов и систем:

изменения сердечно-сосудистой системы (дистрофия миокарда, склонность к гипотензии), поражение печени (увеличение, изменение функциональных проб), нарушение функционального состояния главных пищеварительных желёз (гиперфункция, гипофункция, нарушение функционального состояния женских половых желёз, нарушение стероидной функции надпочечников, изменение витаминного баланса).

Для интоксикаций бензолом и его гомологами характерно в первую очередь поражение костномозгового кроветворения. Клиническая картина складывается из гематологических симптомов и изменениями других органов и систем.

Если преобладает анемический синдром, то имеют место общая слабость, утомляемость, головокружения, головная боль, ощущение мелькания мушек перед глазами, одышка при физической нагрузке. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы у больных бледные. Наблюдается смещение границ относительной сердечной тупости влево, над верхушкой и в области проекции лёгочной артерии может выслушиваться систолический шум.

Если превалирует депрессия тромбоцитопоза, может развиваться геморрагический синдром различной степени выраженности. Клиническая картина геморрагического синдрома определяется тяжестью поражения кроветворения (носовые кровотечения, кровоточивость дёсен, кожные геморрагии, меноррагии, желудочно-кишечные, лёгочные кровотечения, кровоизлияния в мозговые оболочки и вещество головного мозга). Нарушения гемокоагуляции и структурные изменения сосудистой стенки также играют роль в происхождении геморрагий.

Изменение периферической крови при воздействии гемотоксических веществ в современных условиях характеризуется цитопениями, преимущественно лёгкими. Наиболее часто первыми гематологическим симптомом является лейкопения, которая может носить транзиторный характер. Диагностическое (критическое) значение имеет стойкое уменьшение количества лейкоцитов – менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Данная лейкопения, как правило, формируется за счёт уменьшения содержания нейтрофилов, что приводит к относительному лимфоцитозу. Растёт количество нейтрофилов с патологической зернистостью, происходит омоложение лейкограммы со сдвигом влево. Наряду с лейкопенией может отмечаться умеренная тромбоцитопения (менее $180 \times 10^9/\text{л}$) и нерезко выраженная анемия. Содержание ретикулоцитов может быть в норме, или несколько повышенным ($> 12\%$).

При преобладании депрессия эритропоэза, в периферической крови встречаются в основном изменения красной крови. Критическими показателями являются. Уменьшение содержания гемоглобина (< 115 г/л у женщин и < 132 г/л у мужчин) и количества эритроцитов ($< 3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин и $< 4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин) являются критическими показателями. Анемия как правило умеренная, нормохромная. При глубокой депрессии кроветворения в крови обнаруживается выраженная панцитопения. При этом, резко ускорена СОЭ и удлинено время кровотечения ($> 6 - 10$ минут).

13.2.5. Диагностика

Диагностика хронических интоксикаций бензолом и его гомологами базируется на жалобах, данных анамнеза (если возможно), осмотра, данных объективного обследования. Диагностика хронической интоксикации основывается на выявлении типичных синдромов и симптомов заболевания, исследовании данных лабораторных методов исследования (общего анализа крови, миелограммы, печёночных проб и др. см. таблицу 9).

Важны также данные аттестации рабочих мест и данные санитарно-гигиенической характеристики условий труда, трудовой книжки, выписки из амбулаторной карты о перенесённых заболеваниях и проведённых медицинских осмотрах предварительных и периодических.

**Критические показатели анализов крови при обследовании
лиц, профессионально контактирующих
с бензолом и его гомологами**

Лабораторные показатели	Критические значения
Лейкоциты	менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	менее $190 \times 10^9/\text{л}$
Эритроциты у женщин	менее $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$
у мужчин	менее $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин у женщин	менее 120 г/л
у мужчин	менее 130 г/л

Дифференциальный диагноз проводится с:

1. Гемодепрессиями лекарственного генеза. Они вызываются лекарственными препаратами, обладающими гемодепрессивными свойствами (препараты пиразолонового ряда, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, цитостатические препараты).

2. Доброкачественными распределительными нейтропениями, отмечающимися при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, неврозах (уменьшение количества циркулирующих клеток и скопление их в краевом пуле). При доброкачественных распределительных нейтропениях нет изменений миелограммы.

3. Различными формами анемий. В основном это железодефицитная анемия вследствие хронической кровопотери. Важно исключение мегалобластных анемий.

4. Заболеваниями, сопровождающимися гиперспленизмом (тромбофлебетическая селезёнка, цирроз печени, синдром Фелти, лимфогранулематоз, туберкулёз и сифилис селезёнки).

13.2.6. Лечение

При лёгких гематологических сдвигах достаточно компенсаторного напряжения кроветворной функции. Назначение гемостимулирующих средств нецелесообразно.

Применяется комплекс витаминов группы В, сосудостроительных средств (вит. С, Р). При выраженных стойких депрессиях гемопоэза в целях созревания молодых элементов назначают гемостимуляторы (нуклеиновокислый натрий, пентоксил, лейкоцитин и др.), иммуномодуляторы (декарис).

При геморрагическом синдроме назначают аминокaproновую кислоту, викасол, хлористый кальций, аскорбиновую кислоту, дицинон, этамзилат. При глубоких панцитопениях показаны неоднократные гемотрансфузии, переливания лейкоцитарной массы, тромбоконцентрата в сочетании с витаминами группы В, сосудостроительными средствами, кортикостероидами, анаболическими гормонами. При дефиците железа показан приём феррамиды, сорбифера и других железосодержащих препаратов.

13.2.7. Профилактика

Важны инженерно-технические мероприятия: механизация, роботизация, герметизация, снижение действующих концентраций токсичных веществ до предельно допустимых.

Санитарно-гигиенические мероприятия

Они заключаются в проведении предварительного и текущего санитарного надзора. Проведении контроля за содержанием бензола и его гомологов в воздухе рабочей зоны.

Важное место в профилактических мероприятиях занимают организационные мероприятия, заключающиеся в проведении аттестации рабочих мест и проведении предварительных и периодических медицинских осмотров согласно приказу МЗ РФ № 29н от 28.01.21г.

Медицинские осмотры при работе с бензолом и его гомологами проводятся 1 раз в 2 год с привлечением дерматолога, офтальмолога, оториноларинголога, терапевта, невролога, психиатра-нарколога, хирурга. Необходимые исследования: общий анализ крови с тромбоцитами, исследование уровня ретикулоцитов в крови, определение уровня метгемоглобина, общий анализ мочи,

ЭКГ, измерение артериального давления, определение общего холестерина и глюкозы натощак, флюорография грудной клетки. Женщины должны быть осмотрены гинекологом с проведением обследования на флору и атипичные клетки, УЗИ органов малого таза, маммографии.

В числе медицинских противопоказаний противопоказаниями к работе с мышьяковистым водородом являются: болезни крови, кроветворных органов тяжёлой или средней степени с прогрессирующим или рецидивирующим течением, метгемоглобинемии, анемии даже лёгкой степени (гемоглобин 100-130 г/л у мужчин, 90-120 г/л у женщин), злокачественные новообразования всех органов и тканей,

Лечебные профилактические мероприятия заключаются в назначении поливитаминов, содержащих витамины группы В (пиридоксин, цианокобаламин и др.), аскорбиновую кислоту).

13.2.8. Экспертиза трудоспособности

Прекращение контакта с вредным этиологическим фактором независимо от степени выраженности депрессии кроветворения это главное правило при решении вопросов экспертизы трудоспособности. Своевременная переквалификация и рациональное трудоустройство на работах, не связанных с воздействием гематотропных веществ, являются наиболее верным решением. При затяжном восстановлении гематологических нарушений возможно направление на медико-социальную экспертизу для установления процентов утраты трудоспособности. Определение группы инвалидности по профессиональному заболеванию учитывает индивидуальный подход с учётом изменений крови, поражения других органов, сопутствующей общей патологии.

13.3. Сидероахрестические анемии вследствие воздействия промышленных ядов (интоксикации свинцом и его неорганическими соединениями)

13.3.1. Этиология

Свинец и его соединения широко используются в промышленности. Источниками свинца служат добыча его из свинецсодержащих руд и выплавка из концентратов и металлических от-

ходов (вторичных ресурсов). Свинец находит применение в машино- и приборостроении, радиоэлектронике (применение свинецсодержащих припоев), в аккумуляторном, кабельном, типографском производстве, при плавке цветных металлов, в чёрной металлургии, производстве хрусталя, красок и эмалей для фарфорофаянсовой промышленности. Наиболее часто используют следующие его неорганические соединения: оксид свинца: свинцовый глёт (PbO), красный оксид свинца – свинцовый сурик (Pb_3O_4), хромат свинца – крокоит, или жёлтый крон ($PbCrO_4$), азид свинца ($Pb(N_3)_2$), свинцовый блеск галенит (PbS) и др. ПДК свинца в воздухе рабочих помещений – $0,01 \text{ мг/м}^3$.

К «свинцовоопасным» профессиям относятся плавильщики свинца, аккумуляторщики, составители шихты в производстве хрусталя, аппаратчики в производстве свинцовых пигментов. Описаны случаи сатурнизма у лиц, занимавшихся чеканкой металлических изделий, изготовлением свинцовой дроби, у декораторов, расписывающих посуду содержащими свинец красками, и др.

Свинец воздействует в виде аэрозолей – взвеси мельчайших частиц оксида свинца, получаемых вследствие конденсации и окисления паров на воздухе. При профессиональном воздействии основной путь поступления свинца в организм – ингаляционный. Возможно его поступление и через ЖКТ (с пищей, водой). Поглощённый свинец поступает в кровь и распределяется во внутренних органах в количествах, зависящих от уровня кровоснабжения этих органов и их тропности к металлу. Присутствующий в организме свинец делится на обмениваемую (10%) и стабильную (90%) фракции.

К обмениваемой фракции относится свинец крови на 95% связанный с эритроцитами, и свинец паренхиматозных органов (печень, почки и др.). Содержание металла в них находится в состоянии динамического равновесия с уровнем свинца в крови. С точки зрения токсического действия на организм обмениваемая фракция имеет наиболее существенное значение. К стабильной фракции относится свинец, находящийся в костях. Эта фракция отражает длительное кумулятивное воздействие, в то время как обмениваемая фракция свидетельствует о текущем либо недавнем контакте со свинцом.

Выделение свинца из организма происходит с мочой (около 75%) и через желудочно-кишечный тракт (около 15%). На долю других путей выведения свинца (слюна, потовые железы, и др.) приходится 6-7%.

Среди всех промышленных ядов, способных вызвать те или иные расстройства синтеза порфиринов и гема, исключительное положение занимает свинец, при действии которого они носят первичный характер и определяют патогенез интоксикации.

13.3.2. Патогенез

Свинец относится к ядам политропного действия с преимущественным поражением системы крови. Патогенетические механизмы интоксикации многообразны. Ведущая роль среди них отводится расстройствам биосинтеза порфиринов и гема.

Порфирины в виде комплексов с металлами (металлопорфирины) составляют основу гемоглобина, миоглобина, а также жизненно важных энергетических ферментов (цитохромы В и С, цитохромоксидаза, каталаза, пероксидаза). Порфирины обладают способностью к нейтрализации токсичных веществ (экзогенных и эндогенных).

Синтез порфиринов происходит в эритроблестах костного мозга, митохондриальном аппарате печени и почек, в клетках ЦНС. Основная часть порфиринов идёт на синтез гема. Это сложный энзиматический процесс, каждый этап которого регулируется определённым ключевым ферментом.

Участвующие в синтезе гема ферменты можно разделить на три группы. Первая группа связана с синтезом Δ -АЛК в янтарно-глициновом цикле. Ключевой фермент – синтетаза Δ -АЛК, коферментом этой реакции служит пиридоксальфосфат, производное витамина В₆. Вторая группа ферментов превращает Δ -АЛК в порфобилиноген. Ключевой фермент – дегидратаза Δ -АЛК. Третья группа ферментов связана с заключительным этапом синтеза гема. Ключевые ферменты – декарбоксилаза и гемсинтетаза. Схема синтеза гема представлена на рис. 16.

Ряд ферментов содержат сульфгидрильные группы, карбоксильные группы и амидные группы. Токсичные вещества, особенно тяжёлые металлы, могут блокировать эти группировки

в ферментах, замещая атомы водорода. Нарушается активность ферментов.

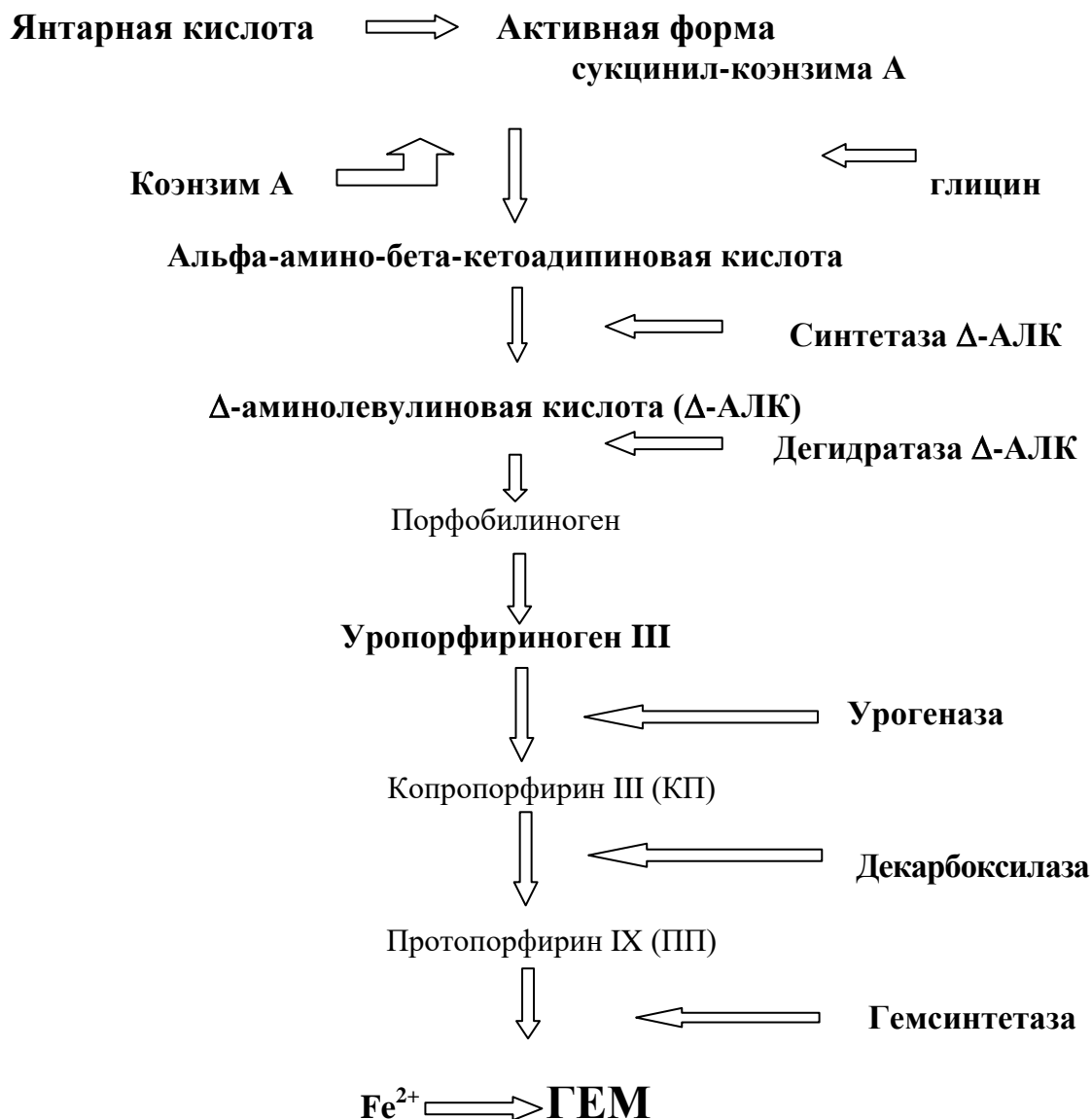


Рис. 16. Схема синтеза гема

В результате повреждающего действия свинца на биосинтез порфиринов, прежде всего снижается активность дегидратазы Δ-АЛК, следствием чего является увеличение содержания в моче Δ-АЛК. Тормозящее действие свинца на декарбоксилазу копропорфирина приводит к повышению экскреции копропорфирина с мочой. Нарушение активности гемсинтетазы, регулирующей соединение двухвалентного железа с протопорфирином, приводит к увеличению содержания свободного протопорфирина (ПП) в эритроцитах, железа в сыворотке крови и в эритробластах костного мозга (sideroblastах). В результате этих нарушений разви-

вается гипохромная гиперсидеремическая сидероахрестическая сидеробластная анемия.



Рис. 17. Патогенез анемического синдрома при интоксикации свинцом

Помимо ферментопатического действия на синтез гема, свинец нарушает процесс утилизации железа и синтез глобина. Глобин относится к важнейшим регуляторам нормального биосинтеза гема. Наряду с этим установлено непосредственное действие свинца на эритроцит.

Свинец вызывает нарушения морфофункциональных структур зрелых форм и эритробластов, ингибирует активность ряда ферментов энергетического обмена, что приводит к нарушению функциональной полноценности и жизнеспособности эритроцита, следствием чего является сокращение продолжительности их жизни и ускоренная гибель. Появляется ретикулоцитоз как компенсаторная активация эритропоэза. Патогенез анемического синдрома при свинцовой интоксикации представлен на рис. 17.

Патогенез неврологических симптомов сатурнизма сложен. Наряду с дегенеративными изменениями нервных клеток, обусловленными непосредственным действием металла и вмешательством его в процессы регуляции сосудов, двигательной функции, обмен медиаторов, гормонов, витаминов, значительная роль отводится нарушениям порфиринового обмена. Показано участие порфиринов в процессе миелинизации. Есть данные о сосудосуживающем действии как самих порфиринов, так и их предшественников (АЛК, ПБГ).

В основе нарушения моторной функции кишечника при свинцовой колике лежат связанные с демиелинизацией дистрофические изменения в интрамуральных ганглиях кишечника и солнечном сплетении. При дистрофии в ауэрбаховском и мейснеровском сплетениях нарушается регулирующее действие вегетативной нервной системы на перистальтику кишечника.

В патогенезе изменений сердечно-сосудистой системы, особенно в период колики, ведущая роль принадлежит расстройствам вегетативной нервной системы с выраженной гиперреакцией.

13.3.3. Патологическая анатомия

Наиболее резкие изменения отмечаются в нервных клетках молекулярного слоя коры головного мозга при отсутствии реакции мезодермальных элементов. В нервных клетках передних рогов спинного мозга наблюдается их вакуолизация, растворение хроматофильной субстанции, пигментация, пикноз ядер, сморщивание тела клеток и даже их гибель. Разнообразные изменения в виде сморщивания нервных клеток с потерей их структуры или их вакуолизации отмечаются в периферических узлах симпатической нервной системы. Дистрофические процессы происходят и в периферических нервах. Кроме того, в различных отделах ЦНС, в том числе и в спинном мозге, отмечаются значительные сосудистые расстройства в виде мелких свежих кровоизлияний, стазов, иногда тромбов.

13.3.4. Клиническая картина

Свинец поражает все системы кроме системы дыхания. На первом месте находится **синдром поражения крови**, который

характеризуется нарушениями порфиринового обмена и показателей красной крови.

Наиболее рано изменяется содержание Δ -АЛК. Это наиболее чувствительный индикатор контакта со свинцом. Увеличение метаболитов порфиринового обмена в биосредах – Δ -АЛК и КП в моче и ПП в эритроцитах – относится к ранним, достоверным и специфическим признакам интоксикации свинцом. Установлена прямая зависимость выраженности изменений этих показателей от уровня воздействия свинца и степени тяжести интоксикации. Появление в крови ретикулоцитоза и увеличенного количества эритроцитов с базофильной зернистостью, как правило, наблюдается при действии повышенных концентраций свинца. Эти показатели обычно предшествуют развитию «свинцовой» анемии. Несмотря на свою неспецифичность, эти изменения красной крови в комплексе с метаболитами порфиринового обмена являются важными лабораторными показателями интоксикации.

Анемия при сатурнизме относится к группе **гипохромных гиперсидеремических сидероахрестических сидеробластных анемий**, т.е. наиболее характерным её признаком является гипохромия эритроцитов при повышенном содержании железа сыворотки и наличии в периферической крови сидероцитов, а в костном мозге – сидеробластов. Однако при выраженных интоксикациях анемия может характеризоваться нормохромией эритроцитов и нормальным уровнем сывороточного железа. Это объясняется значительным сокращением продолжительности жизни эритроцитов под воздействием высоких концентраций свинца. Об этом свидетельствует выраженный ретикулоцитоз. Наличие анемии является бесспорным признаком выраженной интоксикации.

Анемия клинически проявляется более или менее выраженным циркуляторно-гипоксическим синдромом. Больные жалуются на слабость, утомляемость, головную боль, головокружение, мелькание мушек перед глазами, одышку при физической нагрузке, сердцебиение. При обследовании обнаруживается бледность кожных покровов, тахикардия.

На втором месте стоит **патология нервной системы**. Нейросатурнизм может протекать в виде астенического, астеновегетативного синдрома, а также полиневропатии и энцефалопатии различной степени выраженности. Наиболее тяжёлым рас-

стройством при сатурнизме является **кишечная (свинцовая) колика** как поражение брюшного отдела вегетативной нервной системы.

На третьем месте стоят нарушения ЖКТ. Расстройства системы пищеварения при свинцовой интоксикации выражаются в форме гастропатии, энтеропатии, дискинезии кишечника.

На четвёртом месте стоит **поражение печени**. Печень играет важную роль в процессах метаболизма свинца в организме. При тяжёлых случаях сатурнизма описывались выраженные нарушения функции печени, вплоть до развития токсического гепатита. Характерно также наличие дискинезии желчевыводящих путей.

На пятом месте стоит **поражение сердечно-сосудистой системы**. Её изменения при воздействии свинца обратимы, имеют неспецифический характер и выражаются в неустойчивости АД с тенденцией к гипертензии, повышению тонуса периферических сосудов.

На шестом месте стоит **поражение эндокринной системы**. Оно выражается в нарушении менструальной функции, преждевременных родах, сокращении периода лактации у женщин, а у мужчин – в снижении половой потенции. Нарушается функция щитовидной железы в сторону её повышения.

13.3.5. Диагностика

Диагноз анемии при интоксикации свинцом основан на данных профессионального маршрута, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, предварительного и периодического медицинских осмотров, а также на жалобах и результатах клинического и лабораторного (общий анализ крови, эритроциты с базофильной зернистостью, ретикулоциты, микроскопия костного мозга, АЛК и КП мочи).

При анемии свинцовую интоксикацию следует дифференцировать, прежде всего, от железодефицитных анемий, протекающих со сходной клинико-лабораторной симптоматикой (бледность кожных покровов, болевой синдром, гипохромная анемия, ретикулоцитоз, увеличение количества базофильно-зернистых эритроцитов). Однако отвергнуть диагноз сатурнизма позволяют нормальный уровень АЛК, КП и свинца в моче, низкое содержа-

ние Fe в сыворотке, наличие трофических расстройств при дефиците Fe.

Интоксикацию свинцом дифференцируют с гетерозиготной формой талассемии. Для талассемии характерны гипохромная анемия, ретикулоцитоз, увеличение числа базофильно-зернистых эритроцитов, гипербилирубинемия. Нормальное содержание АЛК, КП и свинца в моче у больных талассемией, мишеневидность эритроцитов, семейный характер заболевания, увеличение селезёнки, никогда не наблюдаемое при сатурнизме, позволяют дифференцировать эти два заболевания.

Дифференциальная диагностика сатурнизма проводится с группой порфирий. В первую очередь с острой перемежающейся порфирией (ОПП). Последняя похожа по клинической картине на интоксикацию свинцом (полиневропатия, выраженные вегетативные нарушения, абдоминальный синдром, выделение красной мочи). Дифференциальная диагностика основывается на определении в моче порфиринов и их предшественников: при ОПП всегда наблюдается значительное увеличение экскреции порфобилиногена и уропорфирина при умеренном увеличении уровня АЛК в моче и нормальном ПП эритроцитов. Для сатурнизма характерно значительное увеличение АЛК и КП в моче, ПП эритроцитов при нормальной экскреции порфобилиногена и уропорфирина.

В таблице 10 представлены основные дифференциальные признаки интоксикации свинцом, ЖДА, талассемии.

Таблица 10.

**Дифференциальный диагноз интоксикации
свинцом, ЖДА и талассемии**

ПРИЗНАК	Интоксикация свинцом	Железнодорожная анемия	Талассемия
бледность кожи	да	да	да
болевого синдром	да	да	да
гипохромная анемия	да	да	да
ретикулоцитоз	да	да	да
безофильно- зернистый эритроцитоз	да	да	да
Δ-АЛК в моче	повышение	норма	норма
КП в моче	повышение	норма	норма
Свинец в моче	повышение	норма	норма
Сывороточное Fe	повышение	понижено	повышение
Трофические расстройства	нет	да	нет
Билирубин	может быть	нет	повышение непрямого
Мишеневидность эритроцитов	нет	нет	да
Наследственность	нет	нет	да
Увеличение селезёнки	нет	нет	да

13.3.6. Лечение

Диетическое питание пациентов, страдающих сатурнизмом, направлено на связывание и выведение свинца из организма. Больным рекомендуется пища с высоким содержанием белка, кальция, серы. Это предотвращает повышенное всасывание свинца в желудочно-кишечном тракте и способствует быстрому его выделению. В пищевом рационе лиц, контактирующих со свинцом, должны находиться содержащие пектины овощи, фрукты, соки. Рекомендуются серосодержащие минеральные воды.

В терапии анемии при свинцовой интоксикации широко используют комплексоны – циклические соединения, имеющие в структуре различные функциональные группы, которые образуют связи с ионом свинца. В результате этой реакции образуются комплексы, практически не диссоциирующие, хорошо растворимые, и быстро выводящиеся из организма почками.

Наиболее часто для лечения сатурнизма используют производные полиаминокарбоновых кислот – тетацин-кальций (10% раствор) и пентацин (5% раствор), обладающие высокой выделительной активностью в отношении свинца. Однократное введение терапевтической дозы комплексона приводит к увеличению выведения металла с мочой в 50-100 раз и более. В последние годы широко применяется D-пеницилламин (купренил, D-ПАМ). Его достоинство в приёме per os и хорошей переносимости. Он выпускается в капсулах по 150 мг. Принимают его после еды. Суточная доза от 450 до 900 мг, длительность приёма зависит от выраженности интоксикации.

Лечение анемии при интоксикации свинцом: тетацин-кальций или пентацин внутривенно (соответственно по 20 мл 10% раствора и по 40 мл 5% раствора) – три трёхдневных цикла. Перерывы между циклами по 4 дня. Далее D-ПАМ в дозе 600-900 мг в день под контролем лабораторных показателей.

Комплексоны могут выводить из организма и другие металлы: железо, кобальт, медь и др. На фоне терапии комплексонами необходим контроль за содержанием сывороточного железа и микроэлементов.

Переливание препаратов крови и назначение гемостимуляторов не практикуется. Достаточно комплексотерапии.

Диетическое питание пациентов, страдающих сатурнизмом, направлено на связывание и выведение свинца из организма. Больным рекомендуется пища с высоким содержанием белка, кальция, серы. Это предотвращает повышенное всасывание свинца в желудочно-кишечном тракте и способствует быстрому его выделению. В пищевом рационе лиц, контактирующих со свинцом, должны находиться содержащие пектины овощи, фрукты, соки. Рекомендуются серосодержащие минеральные воды.

Рекомендуемые курортные центры: Серноводск, Пятигорск, Мацеста и др. Санаторно-курортное лечение показано больным с интоксикациями свинцом при удовлетворительном общем состоянии. Сероводородные воды являются своеобразным антидотом: усиливают элиминацию тяжёлых металлов. Сероводородные воды в связи со стимуляцией окислительно-восстановительных процессов повышают резервы сульфгидрильных групп, блокируемых токсическими веществами. Больных направляют на курорты с сероводородными ваннами (Горячий Ключ, Кемери, Сочи, Талги и др.). Поскольку более активному выведению соединений тяжёлых металлов из организма способствуют питьевые минеральные воды, больных можно направлять на курорты Ессентуки, Железноводск, Красноусольск.

Санаторно-курортное лечение противопоказано при выраженной анемии и тяжёлых поражениях нервной системы (энцефалопатии, параличи).

13.3.7. Профилактика

Важными профилактическими мероприятиями являются замена свинца и его соединений менее токсичными веществами, максимальная механизация и, возможно, полная герметизация производственных процессов, связанных с пылевыделением свинца, рационально функционирующая вентиляция.

Большое значение имеет использование респираторов, спецодежды, мытьё рук слабым раствором уксусной кислоты, запрет курения и приёма пищи на рабочем месте.

Важным профилактическим мероприятием является витаминизация рабочих с ежедневным приёмом аскорбиновой кислоты в течение месяца не реже двух раз в год, применение пектиносодержащих продуктов (соки с мякотью).

Большую роль в профилактике сатурнизма играют предварительные и периодические медицинские осмотры. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ №29н от 28.01.21г. периодические медицинские осмотры у лиц, профессионально контактирующих со свинцом, проводятся 1 раз в год с привлечением оториноларинголога, терапевта, невролога, психиатра-нарколога, окулиста. Необходимые исследования: общий анализ крови с тромбоцитами исследование уровня ретикулоцитов в крови, исследование уровня дельта аминолевулиновой кислоты иликопропорфирина в моче, общий анализ мочи, ЭКГ, измерение артериального давления, определение общего холестерина и глюкозы натощак, флюорография грудной клетки. Женщины должны быть осмотрены гинекологом с проведением обследования на флору и атипичные клетки, УЗИ органов малого таза, маммографии.

В числе медицинских противопоказаний противопоказаниями к работе с мышьяковистым водородом находятся: болезни крови, кроветворных органов тяжелой или средней степени с прогрессирующим или рецидивирующим течением, метгемоглобинемии, анемии даже легкой степени (гемоглобин 100-130 г/л у мужчин, 90-120 г/л у женщин), злокачественные новообразования всех органов и тканей,

13.3.8. Экспертиза трудоспособности

Экспертные вопросы решаются в зависимости от формы интоксикации, возраста, стажа, квалификации больного, санитарно-гигиенических условий труда. При интоксикации легкой степени больные переводятся на работу вне контакта со свинцом на срок до 2 мес. В дальнейшем они могут быть возвращены на прежнюю работу при условии полной нормализации всех лабораторных показателей. При остающихся признаках анемии и поражения нервной системы или в случае рецидива анемии необходимо прекращение контакта со свинцом. Рекомендуются рациональное трудоустройство и переквалификация. В ряде случаев больные направляются на МСЭ. При выраженных формах контакт со свинцом прекращается, и больной направляется на МСЭ для определения группы инвалидности и (или) процента утраты трудоспособности.

14. АНЕМИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В практике врача акушера-гинеколога анемия у беременных женщин встречается как наиболее частая патология, определяющая развитие множества осложнений гестационного периода.

Анемии беременных являются наиболее распространенным видом анемий. Они встречаются у 50-90% беременных, независимо от их социального и материального положения.

Анемии, развивающиеся во время беременности, не являются едиными ни по патогенезу, ни по клинико-гематологической картине. От анемии беременных следует отличать физиологическую «псевдоанемию», вернее, *гемодилюцию*, или *гидремию беременных*, обусловленную *гиперплазмией* (И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев, 1970).

Физиологическая гиперплазмия отмечается у 40-70% беременных женщин. Показано, что, начиная с VII месяца беременности, происходит увеличение массы плазмы, достигающее апогея на IX лунном месяце (до 150% по сравнению с массой плазмы у небеременной женщины). Она несколько снижающееся в течение X месяца (на 15%) и возвращающееся к нормальному состоянию через 1-2 недели после родов.

Наряду с увеличением массы плазмы в процессе беременности увеличиваются, но в меньшей степени (максимум на 20%) общая масса эритроцитов и гемоглобин. Эти процессы, имеющие место при беременности, приводят к физиологической гиперволемии: увеличению массы крови на 23-24%, происходящему как за счет увеличения массы эритроцитов (достигающей к концу беременности 2000 мл), так и за счет увеличения массы плазмы (достигающей 4000мл). Преимущественное увеличение массы плазмы в последние месяцы беременности вызывает как закономерное явление снижение показателя гематокрита и показателей красной крови, ошибочно обозначаемое некоторыми авторами как «физиологическая анемия беременных».

В отличие от истинной анемии гиперплазмия беременных характеризуется отсутствием морфологических изменений эритроцитов. Последние нормохромны и имеют нормальные размеры. **Допустимыми пределами физиологической гемодилюции при беременности считается снижение показателя гематокрита до**

30%, гемоглобина до 100 г/л и эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}/л$. Дальнейшее снижение показателей красной крови следует расценивать как истинную анемию. Компенсаторное значение гемодилуции беременных состоит в том, что облегчается обмен питательных веществ и газов через плаценту, а при родовых кровопотерях истинная убыль красных кровяных телец уменьшается примерно на 20%. **Клинически гиперплазмия беременных проходит бессимптомно и лечения не требует.** С окончанием беременности быстро, в течение 1-2 недель, восстанавливается нормальная картина крови.

Развитие истинной анемии в течение беременности связано со многими моментами: исходное состояние беременной, условия питания, интеркуррентные заболевания.

Все анемии у беременных сводятся к двум формам:

1. Анемии вызванные беременностью и не существующие вне ее;
2. Анемия предшествующие беременности или же только проявляющиеся во время беременности.

Они осложняют ее течение и обычно исчезают вскоре после родов или же после ее прерывания.

Причины, механизмы развития анемий весьма многочисленны и разнообразны. В основе их развития может быть как первичное поражение костного мозга (аплазия, лейкозы), так и различные «негематологические» заболевания.

Таблица 11.

Средние величины гематологических показателей во время нормальной беременности и вне ее

Показатели	У небеременной	У беременной
Нь, г/л	145-125	105-110
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,7 \pm 0,25$	$3,25 \pm 0,25$
Ретикулоциты, ‰	5-10	10-25
Гематокрит, %	40-42	33-35
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7 ± 3	10 ± 5
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	300	150
СОЭ, мм/час	13-26	50-80

В основе развития анемий лежат три основных механизма:

1) Недостаточная продукция эритроцитов вследствие:

а) дефицита важнейших гемопоэтических факторов (железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, белка и т.д.),

б) неэффективного эритропоэза (миелодиспластический синдром), угнетения костномозговой функции (гипоплазия, рак);

2) гемолиз;

3) кровотечения.

Среди всех анемий условно можно выделить следующие патогенетические варианты:

1. Железодефицитные анемии;

2. Анемии, связанные с перераспределением железа (железооперераспределительные анемии);

3. Анемии, связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические анемии);

4. В₁₂- и фолиеводефицитные анемии;

5. Гемолитические анемии;

6. Гипо- и апластические анемии.

Для ориентировочного определения патогенетического варианта анемии необходимо проведение обязательных лабораторных исследований, к которым относятся: определение содержания гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, ретикулоцитов, определение цветового показателя, подсчет количества тромбоцитов, подсчет количества лейкоцитов и формулы крови, определение содержания сывороточного железа, определение общей железосвязывающей способности сыворотки, исследование костного мозга стернальный пунктат и трепанобиопсия подвздошной кости (по показаниям). Указанные методы исследования являются практически общедоступными и должны проводиться у каждой больной с анемией.

14.1. Железодефицитная анемия

В общей структуре анемий 80-90% приходится на долю ЖДА. По данным ВОЗ число лиц в мире, имеющих ДЖ, достигает 200 млн. Частота ЖДА у женщин в среднем составляет 8–15%, а у мужчин колеблется в пределах 3-8%. Кроме того, у женщин очень высок процент (20-25) ЛДЖ. Так, дефицит железа в III

триместре беременности обнаруживается почти у 90% женщин и сохраняется после родов и лактации у 55% из них.

ЖДА – наиболее часто встречающаяся форма малокровия у беременных женщин.

В относительно развитых странах, где в рационе имеется достаточно мяса, и женщины рожают 1-2 детей, ЖДА составляет всего 15-20% случаев всех анемий среди женщин детородного возраста, но во время беременности этот уровень повышается (табл. 4,5).

Основной причиной развития является снижение содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо.

Отношения между ЖДА и беременностью носят взаимноотягощающий характер. Беременность сама по себе предполагает возникновение ЖДС, поскольку является одной из важнейших причин повышенного потребления Fe, необходимого для развития плаценты и плода. Fe является универсальным компонентом всякой живой клетки, незаменимым участником фосфорелированного окисления в клетках. Оно участвует в синтезе коллагена, метаболизме порфиринов, функционировании нервной и иммунной систем.

Физиологические потери и потребность в железе

Среднее содержание Fe в организме у человека – 4,5-5 г. Физиологические потери Fe с мочой, потом, калом, волосами и ногтями, не зависящие от пола, составляют 1 мг/сутки. За сутки из пищи способно поступить не более 1,8-2 мг.

В период беременности, родов, лактации суточная потребность возрастает до 3,5 мг.

Во время беременности Fe усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ:

- В I триместре беременности потребность в железе не превышает ту, что была до беременности, и составляет 0,6-0,8 мг/сут.;
- Во II триместре суточная потребность в Fe увеличивается до 2-4 мг;
- В III триместре – до 10-12 мг/сут. За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг Fe;
- На потребности плода – 280-290 мг;

- Плаценты – 25-100 мг,

Суммарная потребность в Fe составляет 1020-1060 мг.

В родах теряется 150-200 мг Fe, за 6 месяцев лактации потеря Fe с молоком составляет 189-250 мг. Происходит обеднение депо Fe на 50%.

Усиление процесса всасывания Fe на протяжении беременности не компенсирует повышенный расход этого элемента, особенно в тот период, когда начинается костномозговое кроветворение плода (16-20 недель беременности) и увеличивается масса крови в материнском организме. Это приводит к **снижению уровня депонированного Fe у 100% беременных к концу гестационного периода**. Для восстановления запасов Fe, потраченного в период беременности, родов и лактации требуется не менее 2-3 лет.

ДЖ в этом периоде также способствует нередко наблюдаемая рвота беременных. В свою очередь, **ЖДА, прежде всего, догестационная, негативно влияет на беременность, способствуя угрозе выкидыша, невынашиванию, слабости родовой деятельности, послеродовым кровотечениям, инфекционным осложнениям. Анемия негативно влияет на внутриутробное развитие плода, обуславливая у него гипоксию и порою смерть.**

Важно подчеркнуть, что этой форме анемии способствуют эндогенная недостаточность Fe, связанная не только с частыми родами и лактацией. Имеет значение другая патология (язвенная болезнь желудка, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение процесса усвоения железа в связи с энтеритом, глистными инвазиями, гипотиреозом и т.д.). Отсюда вытекает важный вывод о том, что **ведение беременных с ЖДА должно предусматривать и терапию экстрагенитальных заболеваний, способствующих анемии (совместно с терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом, гематологом и др.).**

Детальное изучение причин ЖДА привело к представлению о полиэтиологичности заболевания, основным патогенетическим звеном которого является недостаток железа в организме.

Причины ЖДА:

I. Потери крови.

1. Система дыхания: лёгочное кровотечение и кровохарканье, легочный гемосидероз;

2. ЖКТ: язвенная болезнь и эрозии, Раки и полипы, диафрагмальная грыжа, дивертикулез кишечника

3. Система мочевыделения: макро- и микрогематурии при мочекаменной болезни, гломерулонефрит, геморрагический васкулит, гипернефроидный рак и др. опухоли системы мочевыделения, болезнь Маркиафавы-Микели;

4) Ятрогенные (кровопускания);

5) Донорство;

6) Матка: мено- и метроррагии;

II. Недостаток Fe в пище;

III. Повышенный расход: пубертатный период, беременность, лактация;

IV. Врожденный дефицит Fe;

V. Нарушения всасывания: анэнтеральное состояние, хронический энтерит, болезнь нарушенного всасывания;

В настоящее время условно выделяют две формы железодефицитных состояний:

А. ЛДЖ.

Б. Хроническая ЖДА.

Таблица 12.

Степени тяжести анемии

<i>Степень тяжести</i>	<i>Уровень Hb крови</i>
Легкая	110-90г/л
Средняя	90-70г/л
Тяжелая	менее 70г/л

Клиника ЖДА

Клиническая картина ЖДА складывается из общих симптомов анемий, обусловленных гемической гипоксией и признаков тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром).

Циркуляторно-гипоксический синдром: слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головные боли (чаще в

вечернее время), одышка при физической нагрузке, ощущение сердцебиения, синкопальные состояния, мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне АД, сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервозность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. Выраженность жалоб зависти от адаптации к анемии. Лучшей адаптации способствует медленный темп анемизации, поэтому между результатами лабораторного тестирования и объективным состоянием пациенток не всегда наблюдается соответствующая корреляция, особенно при медленном темпе развития анемии.

Сидеропенический синдром: изменение кожи и ее придатков (сухость, шелушение, легкое образование трещин, бледность). Волосы тусклые, ломкие, «секутся», рано седеют, усиленно выпадают. У 20-25% больных отмечаются изменения ногтей: истончение, ломкость, поперечная исчерченность, иногда ложкообразная вогнутость (койлонихия); изменения слизистых оболочек (глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта, ангулярный стоматит); поражение желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, атрофия слизистой пищевода, дисфагия; мышечная система (вследствие ослабления сфинктеров появляются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при кашле, чихании; пристрастие к необычным запахам (бензин, керосин, ацетон); извращение вкуса выражается в стремлении есть что-то малосъедобное (мел, глину, известь, сырое тесто, мясной фарш); сидеропеническая миокардиодистрофия, склонность к тахикардии, гипотонии, одышке; нарушения в иммунной системе (снижается уровень лизоцима, В-лизинов, комплемента, некоторых иммуноглобулинов, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, что способствует высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА); на фоне гипоксии возникает гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия; изменения со стороны половой системы (нарушение менструального цикла, причем встречаются как меноррагии, так и олигоменорея); во время беременности потребление кислорода увеличивается на 15-33%. При сокращении запасов Fe в организме это сказывается не только на количестве гемоглобина, но и на процессах тканевого дыхания. В связи с этим даже клинически слабо выраженный дефицит железа у беременных в условиях развившейся фетопла-

центарной недостаточности усугубляет гипоксию и вызываемую ею патологию.

Основными лабораторными критериями железодефицитных анемий являются: низкий цветовой показатель ($\leq 0,85$); гипохромия эритроцитов; снижение средней концентрации Hb в эритроците; микроцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов (в мазке периферической крови); уменьшение количества сидеробластов в пунктате костного мозга; уменьшение содержания Fe в сыворотке крови ($< 12,5$ мкмоль/л); повышение ОЖСС > 85 мкмоль/л (показатель «голодания»); снижение уровня ФС (< 15 мкг/л). По уровню ферритина судят о запасе Fe в организме. Это надежный тест для диагностики дефицита Fe.

Латентный дефицит железа

- Широко распространен у женщин фертильного возраста;
- Сопровождается теми же клиническими симптомами, что и железодефицитная анемия;
- Он должен диагностироваться и подвергаться лечению.

Таблица 13.

Критерии диагностики дефицита железа по показателям транспортного и запасного фондов железа

Показатели	Норма	Латентный дефицит	Анемия
Количество Hb в г/л женщины:			
Вне беременности	120-150	120	< 120
Беременные	110-140	110	< 110
Мужчины	130-160	130	< 130
Сывороточное железо в ммоль/л	12,5-30,5	12,5	$< 12,5$
ОЖСС в ммоль/л	44,7-64,4	64,4-84,9	≥ 85
Ферритин сыворотки крови в мкг/л	15-150	15	< 15

Частота возникновения дефицита железа

Дефицит Fe зависит от пола, а также от возраста.

Практически пустые депо железа следует ожидать (г. Берлин, 1987):

- у $\approx 13\%$ 20-50-летних женщин;
- у $\approx 5\%$ 20-50-летних мужчин;
- у $\approx 16\%$ девушек в возрасте между 12 и 15 годами;
- у $\approx 11\%$ юношей в возрасте между 12 и 15 годами;
- у $\approx 60\%$ беременных женщин в конце беременности.

У вегетарианцев ситуация еще более обострена. Исследование 1985-1986 г.г. в г. Берлине на вегетарианцах выявило наличие ЖДА приблизительно у 11% женщин в возрасте между 20 и 39 годами и у 17% женщин в возрасте между 40 и 49 годами.

Группы риска по ЖДА во время беременности:

- Перенесенные заболевания (частые инфекции: острый пиелонефрит, дизентерия, вирусный гепатит);
- Экстрагенитальная фоновая патология (хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, ДБСТ);
- Меноррагии;
- Частые беременности;
- Наступление беременности при лактации;
- Беременность в подростковом периоде;
- Анемия при прошлых беременностях;
- Вегетарианская диета;
- Уровень Hb в первом триместре беременности менее 120 г/л;
- Осложнения беременности (ранний токсикоз);
- Многоплодная беременность;
- Многоводие.

Осложнения гестационного периода при ЖДА:

- Прерывание и недонашивание беременности;
- Хроническая фетоплацентарная недостаточность;
- Синдром задержки внутриутробного развития плода;
- Хроническая гипоксия плода;
- Снижение моторной функции матки (слабость родовой деятельности);

- Кровотечения в III триместре беременности и раннем послеродовом периоде;
- Гипогалактия;
- Гнойно-септические инфекции в послеродовом периоде (снижение иммунитета).

Лечение хронической железодефицитной анемии

Принципы терапии:

1. Коррекция причин (заболеваний), лежащих в основе дефицита Fe;
2. Возмещение дефицита Fe в крови и тканях;
3. Диетотерапии недостаточно;
4. Не прибегать к гемотранфузиям без жизненных показаний ($Hb \leq 40-50$ г/л, анемическая, гипоксемическая прекома);
5. Применять только препараты Fe (витамины B₁₂, B₆, B₂, B₁ не показаны);
6. Предпочитать прием препаратов Fe внутрь;
7. Парентеральное введение ограничить абсолютными показаниями;
8. Назначать достаточные дозы препаратов Fe на длительный срок и устранять не только анемию, но и дефицит железа;
9. В выборе препарата и суточной дозы исходить из знания содержания элементарного Fe в препарате и степени ДЖ у больного;
10. Проводить профилактическое лечение препаратами Fe при необходимости.

Диета при ЖДА

Одной диетой, даже если пища будет насыщена Fe, анемию не вылечить: абсорбция Fe лимитирована. Обычный рацион содержит около 18 мг Fe. Всасывается же, как было указано выше, только 1-1,5 мг. При ДЖ в организме всасывание возрастает до 2,3-3 мг, но не более.

Fe пищи разделяется на гемовое (в составе гема) и негемовое. Между этими формами имеются различия (таблица 14).

Таблица 14.

Различие гемового и негемового железа

	Гемовое железо (соединено с белком)	Негемовое железо (ионизированное)
1. Доля в обычном пищевом рационе	10-15%	85-90%
2. Содержание в мясных продуктах	40%	60%
3. Содержание в растительных продуктах	Отсутствует	100%
4. Всасываемость в ЖКТ	До 20-30%!	3-5%
5. Зависимость усвоения от контролирующего влияния слизистой кишечника	Меньше	Больше
6. Взаимное влияние на усвоение железа	Усиливает всасывание негемового железа	Не влияет на всасывание гемового железа

Основной источник железа – это мясные продукты.

Из говядины, баранины, свинины и мяса кролика усваивается от 15 до 30% гемового железа. Меньше (10-20%) - из куриного мяса и печени. Больше всего гемового железа в телятине, кровяных колбасах и зельцах.

Лечение препаратами железа

Из истории известно, что железо стали прописывать больным с малокровием около 1660 года – с целью «укрепления сил», еще ничего не зная о его роли в патогенезе анемии.

В настоящее время общепринята трехэтапная схема терапии препаратами железа (таблица 15).

Этапы лечения ЖДА

Этап	Цель терапии	Длительность терапии	Средние суточные дозы железа
I. Купирование анемии	Восстановление нормального уровня гемоглобина	1,5-2 месяца	120-150 мг
II. Терапия насыщения	Восстановление запасов железа в организме	От 3 до 5-6 месяцев	40-60 мг
III. Поддерживающая терапия	Сохранение нормального уровня всех фондов железа	При невозможности устранить кровотечения любой локализации – первые 7-10 дней каждого месяца (или курсы по 1,5-2 месяца 2-3 раза в год)	40-60 мг

Большинство больных ЖДА необходимо лечить пероральными препаратами Fe (короткодействующими или пролонгированными). Суточная доза определяется этапом терапии. Количество таблеток, капсул, капель подбирается с учетом содержания элементарного Fe в одной таблетке или капсуле. Короткодействующие препараты обычно принимаются 3 раза в день, пролонгированные – 1, реже 2 раза в день.

Подбор дозы препаратов Fe осуществляют исходя из следующих данных:

- При содержании Fe в сыворотке крови в пределах 10-12 мкмоль/л для восстановления транспортного Fe достаточно назначения 23-25 мг элементарного Fe в сутки в течение 2-х месяцев, что составляет на курс 1355 мг железа;

- При содержании Fe в сыворотке крови ≈ 8 мкмоль/л, суточная доза Fe должна составлять 46-51 мг, а курсовая – 3100-3200 мг;

- При этом же показателе ниже 8 мкмоль/л требуется назначение в среднем до 70-100 мг элементарного Fe в сутки при оптимальной курсовой дозе в 6500-7000 мг на протяжении 3-х месяцев. Лечение по этой схеме обеспечивает восстановление и запасного фонда Fe;

- В случаях недостаточной эффективности ферротерапии при устранении источника потери крови в настоящее время применяют антиоксиданты, значительно улучшающие эффект ферротерапии (витамины С, Е);

- При тенденции к снижению показателей транспортного фонда и тем более при рецидиве анемии показано проведение повторного курса лечения в течение 1-2 мес.

Таблица 16.

Факторы, влияющие на всасывание железа

Усиливают всасывание железа	Тормозят всасывание железа
1. Аскорбиновая кислота; 2. Органические кислоты (лимонная, яблочная). Усвоение железа из хлеба, овощей усиливается при добавлении цитрусовых (полезно пить за едой апельсиновый сок); 3. Животные белки (мясо и рыба).	1. Растительные волокна, отруби; 2. Танины: не следует употреблять много крепкого чая; комплексообразование танинов с ионами железа уменьшает их всасывание на 50%; 3. Жиры (следует ограничить до 70-80 г/сутки); 4. Оксалаты и фосфаты; 5. Соли кальция, молоко.

ЖДА у беременных является самым частым патогенетическим вариантом анемий, возникающих во время беременности. Чаще всего ЖДА диагностируется во II – III триместре и требует коррекции. Целесообразно назначать препараты, содержащие аскорбиновую кислоту (ферроплекс, сорбифер дурулес и др.). Содержание аскорбиновой кислоты должно превышать в 2-5 раз количество Fe в препарате. С учетом этого оптимальными препаратами могут быть **ферроплекс и сорбифер дурулес**. Суточные дозы двухвалентного Fe у беременных с нетяжелыми формами ЖДА могут не превышать 50 мг, так как при более высоких дозах вероятно возникновение различных диспептических расстройств,

к которым и без того склонны беременные. **Комбинации препаратов Fe с витамином B₁₂ и фолиевой кислотой, а также препаратов Fe, содержащих фолиевую кислоту (фефол, ирровит, мальтоферфол), не оправданы, так как фолиеводефицитная анемия у беременных возникает редко и имеет специфические клинико-лабораторные признаки.**

Парентеральный путь введения ПЖ у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным. Лечение препаратами Fe при верификации ЖДА у беременных должно проводиться до конца беременности. Это имеет принципиально важное значение не только для коррекции анемии у беременной, но главным образом, для профилактики дефицита Fe у плода.

По рекомендации ВОЗ все беременные на протяжении II-III триместров беременности и в первые 6 месяцев лактации должны получать препараты Fe в профилактической дозе. Лечение анемии легкой степени проводится в женской консультации, средней и тяжелой степени – в стационаре (совместно с терапевтом, в случае необходимости – с гематологом). В этом случае возникает необходимость тщательного обследования, углубленного анализа полученных данных, проведения комплексной терапии с динамичным контролем показателей со стороны матери и плода, подготовки беременной к родоразрешению.

Реабилитация женщин с ЖДА после родов

- Наблюдение после родов у терапевта в течение ½ года (1 раз в месяц);
- Контроль общего анализа крови (1 раз в неделю в стационаре, 1 раз в месяц амбулаторно при сохраняющейся анемии), Fe сыворотки (ежемесячно при снижении показателей);
- Консультация гематолога - по показаниям (недостаточная эффективность лечения);
- Через ½ года – наблюдение в соответствии с группой здоровья;
- Прием железосодержащих препаратов в течение всего периода лактации (поддерживающие дозы при анемии, профилактические – при ее отсутствии – Hb 120 г/л и выше).

14.2. Гиперхромные макроцитарные анемии

Причиной гиперхромной анемии беременных является сочетанная недостаточность важнейших факторов кроветворения – **фолиевой кислоты и витамина В₁₂**.

Известно, что в период беременности и лактации потребность женщины в витамине В₁₂ и фолиевой кислоте повышается в несколько раз, достигая 5-10 мкг в день (вместо 2-3 мкг в день в обычных условиях) для витамина В₁₂ и 5 мг (вместо 2 мг) для фолиевой кислоты. Исследования многочисленных авторов показали, что в течение беременности содержание витамина В₁₂ прогрессивно снижается, сохраняясь, однако, в пределах нормальных колебаний. Высокая проходимость витамина В₁₂, и фолиевой кислоты через плацентарный барьер обеспечивает плод достаточным количеством витаминов кроветворения. Содержание витамина В₁₂, фолиевой и фолиновой кислот в крови пупочной вены новорожденного соответственно в 2-4-8 раз выше, чем в материнской крови. Подобные соотношения, обнаруженные у рожениц без анемии, естественно, создают благоприятную предпосылку для развития анемии беременных при соответствующей экзогенной (алиментарной) недостаточности. Это лишний раз подтверждает положение, что беременность – физиологический процесс, подчас протекающий на грани допустимых физиологических норм.

Дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, развивающийся при беременности, алкоголизме, других состояниях (таблица 17), приводит к нарушению синтеза ДНК в костномозговых клетках и образованию больших по размеру эритроидных клеток в костном мозге с нежной структурой ядра и асинхронной дифференциацией ядра и цитоплазмы, т.е. к мегалобластическому кроветворению, имеющему место только в эмбриональном периоде.

Таблица 17.

**Основные заболевания и синдромы, приводящие к развитию
В₁₂-дефицитной или фолиеводефицитной анемии**

Основные заболевания и патологические процессы	Наиболее информативные дополнительные методы исследования
Атрофический гастрит	Гастроскопия, неврологическое обследование, проба Шиллинга (исследование всасывания витамина В ₁₂)
Рак желудка	Рентгенологическое и гастроскопическое исследование, биопсия
Гастрэктомия, синдром «слепой петли», дивертикулез толстого кишечника	Анамнез, рентгенологическое исследование кишечника, колоноскопия
Хронические энтериты (типа спру)	Исследование нейтрального жира в кале
Инвазия широким лентецом	Гельминтологическое обследование
Хронические гепатиты, циррозы печени	Функциональные исследования печени, биопсия
Хронический алкоголизм, острые алкогольные «эксцессы»	Анамнез, исследование концентрации витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты
Прием некоторых медикаментов (противосудорожные, триметорим, метотрексат)	Анамнез
Беременность у больных алкоголизмом, гемолитическими анемиями	Анамнез, исследование концентрации фолиевой кислоты
Низкое содержание в рационе, вегетарианство	Анамнез, исследование концентрации витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты

Витамин В₁₂ содержится в пище животного происхождения: печени, почках, мясе, молоке и практически не разрушается при термической обработке продуктов, в отличие от фолиевой кислоты. Запасы его в депо организма велики, их хватает на 3-5 лет, поэтому у беременных мегалобластная анемия, связанная с дефицитом цианкобаламина встречается редко, только при глистной инвазии, у больных хроническим энтеритом, перенесших резек-

цию тонкой кишки или тотальное удаление желудка (при резекции 2/3 его внутренний фактор сохраняется).

Значительно чаще у беременных мегалобластная анемия является следствием дефицита фолатов. Фолиевая кислота содержится преимущественно в растительной пище и усваивается при еде только сырых овощей и фруктов, поскольку разрушается при кипячении. Имеется значительное количество фолиевой кислоты также в печени и молоке. Суточная потребность в фолиевой кислоте у небеременных ограничивается 50-100 мкг. У беременных она увеличена до 400 мкг, у лактирующих женщин – 300 мкг (ВОЗ, 1971). Запасы фолиевой кислоты в организме невелики (5-12 мг), их хватает при таком расходе на 3 месяца (при отсутствии поступления).

Наиболее серьезным фактором, приводящим к развитию фолиеводефицитной анемии у беременных, является недостаточное поступление с пищей фолиевой кислоты несмотря на то, что биосинтез в кишечнике может восполнить 50% всей потребности в ней. Синтез фолиевой кислоты в кишечнике повышается при приеме растительной пищи.

Дефицит фолиевой кислоты может развиваться при еде только вареных овощей, хроническом энтерите (болезнь Крона), алкоголизме (нарушается всасывание), использовании противосудорожных, снотворных средств, при наследственной гемолитической анемии, талассемии (резко активирован эритропоэз), при частых беременностях, многоплодии, длительном приеме гормональных контрацептивов. Скрытый дефицит фолиевой кислоты имеется у 4-33% беременных, однако, мегалобластная фолиеводефицитная анемия составляет всего 1% всех анемий беременных.

Мегалобластная фолиеводефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, нередко перед родами и в первую неделю послеродового периода. Анемия редко бывает выраженной (гемоглобин в пределах 80-100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа.

Дефицит фолиевой кислоты у беременной не только приводит к развитию мегалобластной анемии, но и сопровождается осложнениями беременности.

Осложнения беременности при фолиеводефицитной анемии: самопроизвольные выкидыши, аномалии развития плода, гестоз; преждевременные роды; патология плаценты.

Как правило, после родов анемия проходит, но возможно повторение ее при новой беременности, если дефицит, возникший во время беременности и лактации, не был восполнен. Анемия у новорожденных отсутствует, **но дефицит фолиевой кислоты приводит к развитию пороков нервной системы у плода.**

Общие клинические признаки V_{12} - и фолиеводефицитной анемий неспецифичны: слабость, утомляемость, сердцебиения, одышка при движении, бледность кожи и слизистых, субиктеричность склер, у некоторых больных может быть субфебрилитет. При дефиците витамина V_{12} у части больных появляются признаки глоссита, малиновый (лаковый) язык, симптомы поражения нервной системы – фуникулярный миелоз (парестезии, полиневриты, расстройства чувствительности и др.). При дефиците фолиевой кислоты глоссита и фуникулярного миелоза не бывает, но может быть жжение языка, геморрагический диатез на коже и слизистых, у 1/3 больных увеличена селезенка.

Фуникулярный миелоз развивается только при повторных рецидивах анемии, в случае сохранения беременности состояние больной прогрессивно ухудшается, анемия и сопутствующая гемолитическая желтуха резко усиливаются. В этот период картина костномозгового кроветворения и периферической крови полностью соответствует тяжелой мегалобластной анемии. Нелеченная анемия в подобных случаях **приводит беременную к состоянию гипоксемической комы и гибели.**

При благополучном родоразрешении дальнейшее развитие болезни протекает по-разному: или наступает полное выздоровление (даже без специальной антианемической терапии) и рецидивы могут наблюдаться только при повторных беременностях (особенно, если последние часто повторяются), или же развивается типичная мегалобластная анемия с циклическим течением и обострениями, не связанными с повторными беременностями.

Критериями мегалобластных анемий являются: высокий цветовой показатель ($>1,1$); макроцитоз, мегалоцитоз, тельца Жолли, кольца Кебота; нормобласты в мазке крови; ретикулоци-

топения; лейкопения, тромбоцитопения; гиперсегментация нейтрофилов; повышение содержания сывороточного Fe, билирубина (непрямая фракция); снижение концентрации витамина В₁₂; атрофический гастрит (гентеровский глоссит – «лакированный» язык); признаки поражения нервной системы (фуникулярный миелоз при тяжелом течении); в костном мозге - мегалобластическое кроветворение (диагностика без стерильного пунктата невозможна, часто встречаются маски В₁₂ дефицитных анемий).

Лечение мегалобластной анемии

1. Диета с достаточным содержанием фолиевой кислоты (или витамина В₁₂):

Таблица 18.

Продукты питания с высоким содержанием фолиевой кислоты (в мг/100г)

Продукты питания животного происхождения		Растительные продукты питания	
Печень (говяжья, свиная, телячья)	220-240	Капуста (различные сорта)	80-90
Куриная печень	380	Фасоль обыкновенная	130
Пивные дрожжи	1500	Зародыши пшеницы	520
Почки	55-65	Соевая мука	190
Куриное яйцо	65	Фисташки	60
Камамбер 30% (сыр)	65	Грецкий орех	75
Ламбургский сыр	58	Шпинат	50-200
Куриные окорока	30	Спаржа	85
		Орехи	70-80
		Зеленая фасоль	50-70
		Томаты	30-40
		Апельсины	35
		Бананы	28-35

Таблица 19.

Продукты с высоким содержанием витамина В₁₂ (мг/100 г)

Продукты питания животного происхождения		Растительные продукты питания
Говяжья печень	65,0	Овощи, хлеб и фрукты не содержат витамин В ₁₂
Свиная печень	45,0	
Говяжьих почки	33,0	
Телячьи почки	25,0	
Телячья печень	60,0	
Свиные почки	15,0	

2. Замещение дефицита витамина В₁₂ (при В₁₂- дефицитной анемии)

а) Этап насыщения (4-6 недель): диета в (таблица 19) сочетании с 200-400 мкг витамина В₁₂ внутримышечно или подкожно ежедневно;

б) Закрепляющая терапия (4-6 месяцев): 500 мкг витамина В₁₂ еженедельно;

в) поддерживающая терапия (пожизненно): 500 мкг витамина В₁₂ ежемесячно; 500 мкг витамина В₁₂ 2 раза в месяц с 2-х месячным перерывом (всего 20 инъекций); 500 мкг витамина В₁₂ ежедневно в течение 2-х недель 2 раза в год.

Развивается ретикулоцитарный криз, обычно наступающий на 4-6 день от начала введения витамина В₁₂. Чтобы не пропустить криз, ретикулоциты в первый период лечения следует подсчитывать ежедневно.

3. Замещение дефицита фолиевой кислоты (при фолиеводефицитной анемии).

Лечение и профилактика фолиеводефицитной мегалобластной анемии заключается в полноценном питании, прежде всего включающем свежую зелень, овощи и фрукты в сыром виде (таблица 18). Фолиевая кислота назначается в дозе 5-15 мг/сут. до нормализации показателей крови. В дальнейшем, дозу уменьшают до 1 мг/сутки, и эту дозу принимают до окончания лактации. Одновременно назначают аскорбиновую кислоту по 100 мг/сутки.

Больные с постоянно повышенной потребностью в фолиевой кислоте (при гемолитической анемии, лечении ингибиторами

фолатов) и при снижении всасывающей способности кишечника должны принимать фолиевую кислоту практически постоянно.

Применение фолиевой кислоты противопоказано при мегалобластической анемии вследствие дефицита витамина В₁₂ без одновременного лечения витамином В₁₂ (усугубление фуникулярного миелоза).

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.

Эффективность терапии мегалобластной анемии оценивается по увеличению числа ретикулоцитов в периферической крови с 4-6 дней лечения и купированию всех симптомов анемии в течение 1-2 месяцев лечения (важно знать исходное количество ретикулоцитов!).

3. Эритроцитарная масса (не более одной-двух доз) может быть использована только по жизненным показаниям, в частности при развитии прекоматозного состояния. Основными критериями последнего при мегалобластной анемии являются белая конъюнктивит нижнего века и ортостатические коллапсы.

Лечение анемии нельзя прекращать до наступления полной клинической и гематологической ремиссии. Особенно следует опасаться прерывания лечения до родоразрешения.

Профилактическое лечение мегалобластных анемий необходимо осуществлять до конца беременности и в послеродовом периоде, используя для этого поддерживающие дозы витамина В₁₂ в таблетках по 50 мкг два раза в день или фолиевой кислоты в таблетках по 10 мкг два раза в день.

14.3. Гемолитические анемии

Основным признаком этой группы анемий является укорочение продолжительности жизни эритроцитов, составляющей в норме около 120 дней. Гемолиз может возникать при разнообраз-

ных патологических процессах, протекать перманентно или эпизодически в виде гемолитических кризов.

Таблица 19.

Варианты гемолиза

<p>Внутрисосудистый гемолиз</p>	<p><u>1. Внешние факторы гемолиза:</u> Спленомегалия, иммуногемолитическая анемия, механическая травма, прямое воздействие токсинов (малярия, клостридиальные инфекции);</p> <p><u>2. Мембранные аномалии:</u> шпороклеточная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, наследственный сфероцитоз;</p>	<p>Приобретенные</p>
<p>Внутриклеточный гемолиз</p>	<p><u>3. Аномалии эритроцитов:</u> ферментные, гексозомонофосфат-шунтирования, гемоглобинопатии, талассемии.</p>	<p>Наследственные</p>

В клинической практике чаще встречаются гемолитические анемии иммунного генеза (см. классификацию).

Классификация иммунных гемолитических анемий

- | | |
|---------------------------|--|
| <p>I. Изоиммунные</p> | <p>а) Анемия новорожденных (несовместимость по Rh или по АВО между матерью и плодом);</p> <p>б) Анемия посттрансфузионная (несовместимость по Rh, АВО или MN антигенам и др.);</p> |
| <p>II. Гетероиммунные</p> | <p>а) Лекарственные;</p> <p>б) Вызванные бактериальной или вирусной инфекцией;</p> |
| <p>III. Аутоиммунные</p> | <p>а) С неполными тепловыми агглютинаинами;</p> <p>б) С тепловыми гемолизинами;</p> <p>в) С холодowymi агглютинаинами;</p> <p>г) Холодовая гемагглютининовая болезнь;</p> <p>д) Пароксизмальная холододовая гемоглобинурия;</p> <p>е) С антителами против антигена нормобластов костного мозга (ПККА).</p> |

Аутоиммунные анемии

Под аутоиммунными гемолитическими анемиями следует понимать такие формы анемий, при которых клетки крови или костного мозга разрушаются антителами или сенсibilизированными лимфоцитами, направленными против собственных неизменных антигенов.

Не всякая иммунная гемолитическая анемия является аутоиммунной. Иммунные гемолитические анемии можно разделить на 4 группы: изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные, аутоиммунные.

Об **изоиммунной гемолитической анемии** можно говорить в тех случаях, когда перелиты несовместимые эритроциты. Клетки крови донора разрушаются антителами, имеющимися у реципиента и направленными против антигена донора, а также в случаях антигенной несовместимости между клетками матери и ребенка. Мать вырабатывает антитела против антигенов клеток ребенка, отсутствующих у матери, и если антитела направлены против антигенов эритроцитов ребенка, развивается гемолитическая анемия у матери.

Под **трансиммунными гемолитическими анемиями** мы понимаем такие, при которых в кровь плода через плаценту проникают антитела, вырабатываемые в организме матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией. Эти антитела направлены против антигена матери общего с антигеном ребенка. У ребенка разрушаются эритроциты за счет случайного попадания материнских антител.

Под **гетероиммунными гемолитическими анемиями** следует понимать такие, при которых антитела направлены против чужого антигена, фиксированного на клетках, разрушаемых под влиянием антител. Так, антитела могут реагировать с лекарствами, фиксированными на поверхности эритроцитов (например, против пенициллина, анальгина). Это может привести к разрушению эритроцитов. Гемолиз идет до тех пор, пока в организм поступает данное лекарство. Разрушение эритроцитов может произойти и в тех случаях, когда антитела направлены против вируса, фиксированного на поверхности эритроцитов во время острой инфекции (например, вирусный гепатит). Под воздействием вируса или каких-либо других факторов происходит измене-

ние структуры антигена, и иммунная система делает то, что ей положено: вырабатывает антитела на фактически "чужой" антиген. После прекращения приема лекарства или после выздоровления от инфекции гетероиммунные гемолитические анемии полностью проходят.

Лишь в тех случаях, когда антитела направлены против собственного неизменного антигена, мы вправе говорить об аутоиммунной гемолитической анемии. При аутоиммунном процессе имеет место утрата иммунологической толерантности к собственному антигену, т. е. собственный антиген воспринимается иммунной системой как чужой, а против всех чужих антигенов иммунная система должна вырабатывать антитела.

Все аутоиммунные гемолитические анемии независимо от клеточной направленности антител могут быть разделены на **идиопатические и симптоматические.** Под **симптоматическими формами** мы понимаем такие, при которых антитела вырабатываются в ответ на какие-либо другие заболевания (гемобласты: хронический лимфолейкоз, болезнь Вальденстрема, миеломная болезнь; лимфосаркома; системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит). **Аутоиммунные гемолитические анемии, возникающие после гриппа, ангины и других острых инфекций, в период беременности или после родов, не следует относить к симптоматическим формам, так как эти факторы являются не причинными, а провоцирующими клинические проявления скрыто протекающей болезни.** В тех случаях, когда аутоиммунные гемолитические анемии возникают без явной причины, их следует относить к **идиопатическим формам болезни.**

Приобретенные иммунные гемолитические анемии связаны с появлением антител к эритроцитам, реже к клеткам эритропоэза. Аутоиммунизация развивается в связи со «срывом» иммунологической толерантности, на фоне понижения глюкокортикоидной активности коры надпочечников. В этой группе анемий встречается преимущественно (в 70 – 80% случаев) аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинами, которая характеризуется всеми признаками гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом. Решающим в диагностике являются положительная прямая проба Кумбса, увели-

чение уровня гамма-глобулинов в крови, четкий положительный эффект терапии глюкокортикоидами.

Клиническая картина не зависит от того, имеется ли у больного идиопатическая или симптоматическая форма. В некоторых случаях патология развивается остро на фоне полного благополучия. Внезапно появляется резкая слабость, иногда неприятные ощущения в пояснице, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, часто имеет место лихорадка, быстро развивается желтуха.

В других случаях отмечается более постепенное начало. Могут наблюдаться предшественники болезни: артралгии, боли в животе, субфебрильная температура. Нередко болезнь развивается исподволь и самочувствие долго остается удовлетворительным.

Среди основных признаков болезни можно выделить характерные вообще для анемии (бледность, головокружение, одышка, увеличение размеров сердца, систолический шум на верхушке и в пятой точке, тахикардия), и для гемолиза (желтуха, увеличение размеров печени и селезенки). Спленомегалию удается выявить у 2/3 больных аутоиммунной гемолитической анемией. У половины больных имеет место увеличение размеров печени.

При острых гемолитических кризах наблюдается падение Hb до исключительно низких цифр, однако, в большинстве случаев содержание Hb снижается не так резко (до 60-70 г/л). У ряда больных с хроническим течением аутоиммунной гемолитической анемии наблюдается небольшое снижение гемоглобина (до 90 г/л). Анемия чаще всего бывает нормохромной или умеренно гиперхромной. Содержание ретикулоцитов повышено у большей части больных.

Гематологические критерии гемолитических анемий:

1. Анемия нормохромная;
2. Резкое снижение гемоглобина в период гемолитических кризов;
3. Полихроматофилия эритроцитов
4. Повышено содержание ретикулоцитов (более 30-50‰);
5. Появление в крови ядерных эритроцитов – нормоцитов;
6. Значительный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до промиелоцитов при кризах;

7. Умеренная тромбоцитопения;
8. Снижение осмотической резистентности эритроцитов;
9. Положительная гемагглютинационная проба на наличие антител к эритроцитам (прямая проба Кумбса, АГП);
10. Увеличение содержания непрямого билирубина;
11. Повышение содержания железа сыворотки крови;
12. Свободный гемоглобин в сыворотке и в моче (темная моча);
13. Гиперплазия эритроидного ростка кроветворения;
14. Спленомегалия;
15. Желтушность кожных покровов и иктеричность склер.

Сочетание беременности и аутоиммунной гемолитической анемии встречается нечасто. Заболевание во время беременности у многих женщин протекает с тяжелыми гемолитическими кризами и прогрессирующей анемией. Нередко наблюдается угроза прерывания беременности. Прогноз для матери благоприятный. Предпочтительна консервативная тактика ведения родов. Искусственное прерывание беременности большинству женщин не показано, однако, имеются наблюдения повторяющейся аутоиммунной гемолитической анемии при каждой новой беременности. В подобных случаях рекомендуется прерывание беременности и производство стерилизации.

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий должно начинаться с применения преднизолона в дозах, достаточных для купирования острого гемолиза (от 30 до 100 мг в сутки). Первым показателем эффективности глюкокортикоидной терапии является снижение температуры. Повышение гемоглобина идет постепенно. При тяжелом состоянии больного показано переливание эритроцитов, желательно отмытых, обязательно индивидуально подобранных по непрямой пробе Кумбса. Трансфузии эритроцитов проводят лишь до тех пор, пока больному угрожает кома. После нормализации уровня гемоглобина дозу преднизолона снижают постепенно: с больших доз снижают сравнительно быстро, а с малых - значительно медленнее (по 1/4 таблетки каждые 2–3 дня). При отсутствии стойкого эффекта от лечения преднизолоном и в случае рецидивов заболевания (через 4–6 месяцев) показана спленэктомия.

Особенностью послеоперационного ведения больных с гемолизинной формой аутоиммунной гемолитической анемии яв-

ляется необходимость профилактики тромботических осложнений, свойственных этим больным (гепарин по 5000 ед. 3–4 раза в день под кожу живота, на 4–5 день гепарин может быть заменен курантилом по 75 мг 3–4 раза в день).

14.4. Апластическая анемия

Заболевание кроветворной системы, характеризующееся истощением кроветворения и жировым перерождением костного мозга.

Этиология (наиболее частые факторы, ассоциирующиеся с АА).

1. Идиопатические формы;
2. Конституциональные (анемия Фанкони);
3. Приобретенные, вызываемые следующими физическими и химическими агентами: бензол и его гомологи, ионизирующая радиация, алкилирующие агенты, антимаетаболиты (антагонисты фолиевой кислоты, пурина и пиримидина);
4. Аплазии, развивающиеся по механизму идиосинкразии (прием ряда лекарств у чувствительных лиц). Лекарства и вещества, вызывающие аплазию кроветворения по этому механизму: хлорамфеникол (левомицетин), фенилбутазон, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты золота, инсектициды;
5. Гепатит. Вероятность развития аплазии кроветворения не коррелирует с тяжестью хронического гепатита. Может развиваться и по выздоровлению от гепатита;
6. Беременность! Апластическая анемия, развивающаяся во время беременности, может развиться после рождения плода.
7. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Патофизиология

Наблюдается недостаток стволовых клеток или патология микроокружения (в результате угнетения, истощения). Более чем у 50% больных предполагается аутоиммунный механизм поражения костного мозга.

Клиническое течение

По течению выделяют лёгкие и тяжелые формы. Возможны случаи спонтанного выздоровления. В тяжелых случаях исход летален.

Заболевание может начаться остро и быстро прогрессировать, но возможно и постепенное развитие. В клинической картине преобладают три основных синдрома: **циркуляторно-гипоксический, геморрагический и септико-некротический.**

Больные бледны, иногда несколько желтушны. На коже видны геморрагические элементы от мелкой сыпи до крупных экстрavasатов: петехии, мелкоточечные кровоизлияния, кровоподтеки. Пациентки жалуются на сердцебиение, одышку, кровоточивость десен, чаще носовые и маточные кровотечения. На верхушке сердца выслушивается систолический шум. Вследствие лейкопении (нейтропении) возникают инфекционные процессы (в мочевых путях, органах дыхания). Селезенка и печень не увеличены.

Лабораторные показатели:

- Анемия нормохромная (средняя концентрация гемоглобина в эритроците 33-36%) и макроцитарная (средний эритроцитарный объем больше 95 мкм³);
- Hb, как правило, снижен до 30-50 г/л;
- Число ретикулоцитов снижено;
- Лейкопения – количество лейкоцитов падает до $0,2 \times 10^9$ /л и ниже (нейтропения с относительным лимфоцитозом);
- Тромбоцитопенией, иногда с полным исчезновением тромбоцитов. Удлиняется время кровотечения, развивается геморрагический синдром;
- СОЭ резко увеличена;
- Сывороточное Fe нормальное или повышенное;
- Характерна картина костного мозга (миелоидная ткань почти полностью замещена жировой, имеются лишь небольшие очажки кроветворения).

Во многих случаях заболевание бурно прогрессирует, несмотря на лечение и быстро заканчивается смертью. Возможно и более спокойное течение болезни со сменой периодов обострений и ремиссий. **Сочетание апластической анемии и беремен-**

ности наблюдается нечасто, но прогноз для матери в этом случае плохой, летальность достигает 45%.

Чаще апластическая анемия выявляется во второй половине беременности. Быстро ухудшаются гематологические показатели, развивается геморрагический диатез, присоединяются инфекционные осложнения. Прерывание беременности не останавливает прогрессирование болезни. Лечение мало эффективно. Продолжительность болезни от начала до смерти в среднем составляет 3-11 месяцев.

Беременность, возникшая на фоне гипопластической анемии, как правило, вызывает обострение болезни. Поэтому тактика, по существу, одинакова в обоих случаях. Требуется срочное уточнение диагноза, и, если выявлена апластическая или гипопластическая анемия, в ранние сроки показано прерывание беременности с последующей спленэктомией, так как болезнь сопряжена с риском для жизни матери и плода. В случае категорического отказа женщины от прерывания беременности, необходим тщательный гематологический контроль не реже 2 раз в месяц.

Неблагоприятными признаками являются:

- Уменьшение уровня гемоглобина ниже 60 г/л;
- Количество лейкоцитов менее $1,5 \times 10^9$ /л;
- Нейтрофилы – менее 20%;
- Стойкий относительный лимфоцитоз (более 60%);
- Геморрагический синдром;
- Тяжелые инфекционные осложнения.

В этих случаях показано прерывание беременности.

При выявлении гипопластической анемии в поздние сроки беременности должен быть индивидуальный подход к вопросу о родоразрешении путем кесарева сечения в сочетании со спленэктомией. При наличии адаптации организма беременной к состоянию гемопоэза возможно сохранение беременности до самопроизвольного родоразрешения.

Описаны единичные наблюдения беременности у женщин, страдающих гипопластической анемией с благоприятным ближайшим исходом. У потомства в первые месяцы жизни диагностируется железодефицитная анемия.

Критерии тяжести заболевания.

1. Лёгкое течение:

- а. Гематокрит $>32\%$;
- б. Сегментоядерные $< 2000/\text{мкл}$;
- в. Тромбоциты $> 20 \times 10^9/\text{л}$;
- г. Костный мозг: умеренное снижение клеточности.

2. Тяжелое течение:

- а. Число ретикулоцитов $< 1^0/_{00}$;
- б. Сегментоядерные $<500/\text{мкл}$;
- в. Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$;
- г. Костный мозг: выраженная гипоплазия или аплазия.

Терапия апластических анемий проводится под контролем гематолога.

В лечении больных апластической анемией важная роль принадлежит заместительной терапии: переливанию фракций крови – эритроцитарной, тромбоцитарной и лейкоцитарной. Трансфузия компонентов крови производится на фоне преднизолона и гепарина. При инфекционных осложнениях назначают антибиотики широкого спектра действия.

Глюкокортикоидные гормоны обладают стимулирующим влиянием на кроветворение и тормозят иммунологические реакции. Преднизолон назначают в дозах 60-80 мг/сутки, при отсутствии эффекта – в меньших дозах с гемостатической целью – по 20-40 мг в день на протяжении 4-6 недель.

Если указанная терапия не оказывает эффекта, производят спленэктомию. Она показана при менее тяжелых формах болезни: отсутствии большой кровоточивости и признаков сепсиса. Эффект наступает через 2-5 месяцев после операции, но кровоточивость прекращается сразу.

Наилучший эффект в лечении апластической анемии дает трансплантация аллогенного костного мозга, особенно при тяжелых формах болезни:

- Уровень тромбоцитов ниже $2 \times 10^9/\text{л}$;
- Нейтрофилов менее $0,5 \times 10^8/\text{л}$;
- Количество ретикулоцитов после коррекции менее 1%;
- Число клеток костного мозга менее 25% от общего объема.

Обязательные лабораторные исследования при анемии

1. Определение содержания Hb;
2. Подсчет количества эритроцитов;
3. Определение цветового показателя;
4. Подсчет количества ретикулоцитов;
5. Подсчет количества лейкоцитов и формулы;
6. Подсчет количества тромбоцитов;
7. Определение содержания Fe в сыворотке (ОЖСС, ферритин);
8. Исследование костномозгового пунктата.

НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ!

1. Все лабораторные исследования выполнять до назначения лекарственных препаратов (витамины В₆, В₁₂, С, рутин, поливитаминовые комплексы, железосодержащие препараты, фолиевая кислота, глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы и т.д.) и гемотрансфузий;

2. Забор крови проводить утром натощак;

3. Необходимо учитывать возможное сгущение крови (дегидратация, рвота, диарея, мочегонные препараты, гипертонические растворы, глюкокортикостероиды), гемодилюция (регидратация, отечный синдром) извращают показатели периферической крови;

4. Одна инъекция витамина В₁₂ может изменить картину костного мозга в течение нескольких часов;

5. После назначения препаратов, содержащих железо истинные показатели железа сыворотки крови можно установить только после их отмены на 7-10 дней;

6. Гемотрансфузии вызывают извращение показателей гемоглобина и эритроцитов в течение \approx 2-3 суток.

Проведение диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при анемиях у беременных, рожениц и родильниц способствует улучшению исходов беременности и родов для матери и ребенка.

Список литературы

1. Андреичев Н.А. Анемия хронических заболеваний / Н.А. Андреичев, Л.В. Балеева. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. 2014. – № 2. – С. 50–55.

2. Анемия при злокачественных новообразованиях: клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2020. – 37 с. – Текст: непосредственный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/624_1 (дата обращения: 30.03.2023).

3. Анемия при хронической болезни почек: клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2020. – 33 с. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/623_4 (дата обращения: 30.03.2023).

4. Апластическая анемия: клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2021. – 81 с. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/696_1 (дата обращения: 30.03.2023).

5. Профессиональные болезни: учебник / под ред. Бабанова С.А., Стриженова Л.А., Фомина В.В. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 592 с. – Текст: непосредственный.

6. Болиева Л.З. Резолюция Совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В₁₂ в клинической практике» / Л.З. Болиева, Л.В. Болотина, Г.Р. Галстян [и др.] – Текст: электронный // Терапия. – 2023. – №9 (1): XX–XX. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.XX-XX> (дата обращения: 30.03.2023).

7. В₁₂-дефицитная анемия: клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2021. – 39 с. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2 (дата обращения: 30.03.2023).

8. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с. – Текст: непосредственный.

9. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей / под ред. проф. А.Г. Румянцева, проф. И.Н. Захаровой. – Москва, 2015. – 76 с. – Текст: непосредственный.

10. Ефремова О.С. Медицинские осмотры работников организаций: практическое пособие / О.С. Ефремова. – М.: Альфа-Пресс, 2012. – 239 с. – Текст: непосредственный.

11. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2021. – 37 с. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 (дата обращения: 30.03.2023).

12. Лебедев В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии (обзор литературы) / В.В. Лебедев, В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев [и др.] – Текст: непосредственный // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. – № 15 (4). – С. 5–12.

13. Лукина Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина, А.В. Деженкова. – Текст: непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2015. – №4. – n.d.

14. Миронова О.Ю. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы / О.Ю. Миронова, А.С. Панферов. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (12). – С. 1349-1354. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201984> (дата обращения: 30.03.2023).

15. Профессиональные болезни. Библиотека врача-специалиста / под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 576 с. – Текст: непосредственный.

16. Павловская Н.А. Ранняя диагностика профессиональных заболеваний. Руководство / Н.А. Павловская. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 128 с. – Текст: непосредственный.

17. Панахова Д.З. Анемия хронических заболеваний / Д.З. Панахова. – Текст: непосредственный // Вестник гематологии. – Том XIII. – № 1. – 2017. – С.33-39.

18. Профессиональная патология: национальное руководство / прод ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 748 с. – Текст: непосредственный.

19. Резолюция экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации”. – Текст: электронный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №

19(5). – С. 2700. – URL: <https://doi.org/10.15829/1728880020202700> (дата обращения: 30.03.2023).

20. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О.А. Рукавицын. – Текст: непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 296–304.

21. Ряженев В.В. Фармакоэкономическая оценка эффективности препаратов железа при коррекции анемии в ходе подготовки пациентов к обширным плановым оперативным вмешательствам / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, И.В. Емченко. – Текст: непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 3. – С.47-52

22. Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения / Н.И. Стуклов. – Текст: непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 99-104.

23. Филимонов Б.А. Постгеморрагическая анемия: тактика ведения пациента в хирургическом стационаре / Б.А. Филимонов. – Текст: непосредственный // Хирургия. – 2011. – № 1. – С. 29-33.

24. Фолиеводефицитная анемия: клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2021. – 35 с. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2 (дата обращения: 30.03.2023).

25. Чичерин И.Н. Тактика проведения заместительной гемотрансфузии и лечения анемии на этапах периоперационного периода у кардиохирургических пациентов пожилого возраста / И.Н. Чичерин, В.А. Вязников, Н.И. Чичерина. – Текст: непосредственный // Анналы хирургии. – 2010. – №3. – С. 68-70.

26. Шило В.Ю. с соавт. Ассоциация нефрологов России Российское Диализное Общество, Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек». – 2014. – Текст: электронный. – URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11> (дата обращения: 30.03.2023).

27. Ahmed MA. Vitamin B₁₂ deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy / MA. Ahmed, G. Muntingh, P. Rheeder. – Text: electronic // BMC Pharmacol Toxicol. – 2016. – № 17:44. – URL:

<https://doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3> (date of application: 30.03.2023).

28. Arezes J. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches / J. Arezes, E. Nemeth. – Text: electronic // International Journal of Laboratory Hematology. – 2015. – 37 (Suppl.1). – P. 92–98. – URL: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12358> (date of application: 30.03.2023).

29. Bohlius J. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update / J. Bohlius [et al.] – Text: electronic // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 37. – № 15. – P. 1336–1351. – URL: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387> (date of application: 30.03.2023).

30. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? / M. Buttarello. – Text: electronic // Int J Lab Hematol 2016. – № 38. – P. 123–32. – URL: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12500> (date of application: 30.03.2023).

31. Camaschella C. Iron deficiency. / C. Camaschella. – Text: electronic // Blood. – 2019. – P. 133:30–9. – URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944> (date of application: 30.03.2023).

32. Cappellini MD. Iron deficiency anaemia revisited / MD. Cappellini, KM. Musallam, AT. Taher. – Text: electronic // J Intern Med. – 2019. – joim. 13004. – URL: <https://doi.org/10.1111/joim.13004> (date of application: 30.03.2023).

33. Denic S. Nutritional iron deficiency: an evolutionary perspective / S. Denic, M.M. Agarwal. – Text: electronic // Nutrition. – 2007. – № 23 (7-8). – P. 603–614. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.05.002> (date of application: 30.03.2023).

34. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency / R. Green, L.H. Allen, A-L. Bjørke-Monsen [et al.] – Text: electronic // Nat Rev Dis Prim. – 2017. – № 3– P. 17040. – URL: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40> (date of application: 30.03.2023).

35. Green R. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes / R. Green, A. Datta Mitra. – Text: electronic // Medical Clinics of North America. W.B. Saunders. – 2017. – Vol. 101. – № 2. – P.

297–317. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.013> (date of application: 30.03.2023).

36. Dicato M. Anemia in Cancer / M. Dicato, L. Plawny, M. Diederich. – Text: electronic // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – № Supp. 7. – P. 167–172. – URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq284> (date of application: 30.03.2023).

37. Hariz A. Megaloblastic Anemia / A. Hariz, P.T. Bhattacharya. – Text: visual // *Pathobiol. Hum. Dis. A Dyn. Encycl. Dis.Mech. StatPearls Publishing.* – 2020. – P. 1499–1505.

38. Hiradfar A., Banihosseinian M. The Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in Treatment Chemotherapy Induced Anemia in Children Diagnosed With a Solid Cancer / A. Hiradfar. – Text: visual // *Iran J. Ped. Hematol Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – № 4. – P. 151–159.

39. Khan K.M. Folic Acid (Folate) Deficiency / K.M. Khan, I. Jialal. – Text: visual // *StatPearls. StatPearls Publishing.* – 2018.

40. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it / A. Kumar. – Text: electronic // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* – 2009. – №76. – URL: <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s4.18> (date of application: 30.03.2023).

41. Lubout C.M.A. Successful Treatment of Hereditary Folate Malabsorption With Intramuscular Folinic Acid / C.M.A. Lubout [et al.] – Text: electronic // *Pediatr. Neurol. Elsevier Inc.,* – 2020. – Vol. 102. – P. 62–66. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.009> (date of application: 30.03.2023).

42. Naderi N. Recent Developments in Folate Nutrition / N. Naderi, J.D. House. – Text: electronic // *Adv. Food Nutr. Res. Academic Press Inc.* – 2018. – Vol. 83. – P. 195–213. – URL: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.12.006> (date of application: 30.03.2023).

43. Nagao T. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults / T. Nagao, M. Hirokawa. – Text: electronic // *J. Gen.Fam. Med. Wiley.* – 2017. – Vol. 18. – № 5. – P. 200–204. – URL: <https://doi.org/10.1002/jgf2.31>. eCollection 2017, Oct (date of application: 30.03.2023).

44. Puig S. The elemental role of iron in DNA synthesis and repair / S. Puig, L. Ramos-Alonso, A.M. Romero [et al.] – Text: electronic // *Metallomics*. – 2017. – № 9 (11). – P. 1483–1500. – URL: <https://doi.org/10.1039/c7mt00116a> (date of application: 30.03.2023).

45. Robalo Nunes A. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview / A. Robalo Nunes, M. Tátá. – Text: electronic // *Rev Port Pneumol*. – (2006). – 2017, May-Jun. – № 23 (3). – P. 146-155. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.12.005>. Epub 2017 Feb 21 (date of application: 30.03.2023).

46. Sobczyńska-Malefora A. Vitamin B 12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls / A. Sobczyńska-Malefora, E. Delvin, A. McCaddon [et al.] – Text: electronic // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2021. – URL: <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1885339> (date of application: 30.03.2023).

47. Steiner M.E. Recommendations on RBC transfusion support in children with hematologic and oncologic diagnoses from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative / M.E. Steiner [et al.] – Text: electronic // *Pediatr. Crit. Care Med*. Lippincott Williams and Wilkins. – 2018. – Vol. 19. – № 9. – P. S149–S156. – URL: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001610> (date of application: 30.03.2023).

48. Toh B-H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia / B-H. Toh. – Text: electronic // *Immunol Res* 2017. – № 65. – P. 326–30. – URL: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8841-7> (date of application: 30.03.2023).

49. Wander K. Lower incidence of respiratory infections among iron-deficient children in Kilimanjaro, Tanzania / K. Wander, B. Shell-Duncan, E. Brindle. – Text: electronic // *Evol Med Public Health*. – 2017. – № (1). – P. 109–119. – URL: <https://doi.org/10.1093/emph/eox010>. eCollection 2017 (date of application: 30.03.2023).

50. Yağcı S. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19 / S. Yağcı, E. Serin, O. Acicbe [et al.] – Text: electronic // *Int J Lab Hematol*. – 2021. – № 43. – P. 142-51. – URL: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13479> (date of application: 30.03.2023).

Информационно-обучающие материалы

Перечень контрольных вопросов для самоподготовки

1. Анемии. Определение. Распространенность. Классификации. Клинические проявления.
2. Схема обследования и дифференциально-диагностический поиск при анемическом синдроме.
3. Постгеморрагическая анемия. Этиология и патогенез. Клиника. Диагностика и лечение.
4. Обмен железа в организме.
5. Железодефицитная анемия. Эпидемиология. Этиология и патогенез. Клинические проявления. Лабораторные и инструментальные методы диагностики. Лечение.
6. Тактика лечения пероральными парентеральными препаратами железа.
7. Анемия хронических заболеваний. Этиология и патогенез. Особенности обмена железа. Диагностика и дифференциальная диагностика с железодефицитной анемией.
8. В₁₂-дефицитные и фоливодефицитные анемии. Этиология и патогенез. Особенности клинической картины. Лабораторная и инструментальная диагностика. Лечение.
9. Гемолитические анемии. Этиология и патогенез. Клинические проявления. Лабораторные критерии диагностики. Особенности лечения.
10. Апластические анемии. Этиология и патогенез. Классификация. Лабораторная диагностика. Особенности клинической картины. Лечение. Профилактика. Диспансеризация.
11. Какие промышленные яды вызывают гемолитические анемии?
12. Что лежит в основе гемолитического действия токсичных веществ?
13. Какие промышленные яды вызывают апластические и гипопластические анемии?
14. Каков патогенез токсической гемодепрессии?
15. Какие клинические состояния относятся к формам преимущественного поражения при интоксикации бензолом?

16. Какие вещества вызывают профессиональные сидеро-ахрестические анемии?

17. Каков патогенез анемии при интоксикации неорганическими соединениями свинца?

18. Лечение анемии вызванной воздействием неорганических соединений свинца?

19. Какие группы риска по развитию железодефицитной анемии существуют во время беременности?

20. Какие осложнения возможны в гестационном периоде при наличии железодефицитной анемии?

21. Какие осложнения в течении беременности возможны при сопутствующей фолиеводефицитной анемии?

22. Течение беременности при аутоиммунной гемолитической анемии.

23. Когда показано прерывание беременности при гипопластической анемии?

Тестовые вопросы для самоподготовки

Инструкция: выберите один или несколько правильных вариантов ответа.

1. Для гемолиза, связанного с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов характерно:

а. при окрашивании мазков периферической крови выявляются тельца Жолли и кольца Кебота;

б. протекает тяжелее у женщин;

в. протекает тяжелее у представителей негроидной расы, чем у европеоидной;

г. характерен внутрисосудистый гемолиз эритроцитов.

2. Наиболее эффективный метод лечения апластической анемии:

а. глюкокортикоиды в дозе 1 мг/кг веса;

б. антитимоцитарный глобулин;

в. трансплантация аллогенных стволовых клеток;

г. андрогены.

3. Для восстановления запасов железа при наличии железодефицитной анемии терапию препаратами железа следует проводить:

а. до восстановления нормальных показателей гемоглобина и эритроцитов;

б. 3 недели;

в. 2 месяца;

г. **3-6 месяцев.**

4. Дефицит витамина В₁₂ после гастрэктомии развивается:

а. через 3 месяца;

б. через 1 год;

в. **через 5-8 лет;**

г. через 10 лет.

5. У пожилого пациента с многолетним атрофическим гастритом ухудшилось самочувствие и после анализа крови зарегистрирована анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Назначены инъекции витамина В₁₂ в течение 7-10 дней, после этого состояние больного стало улучшаться. Что с наибольшей вероятностью можно выявить в анализе крови?

а. микроцитоз эритроцитов;

б. гипохромию эритроцитов;

в. **ретикулоцитоз;**

г. появление бластных клеток.

6. Спленэктомия показана при всех перечисленных анемиях, кроме:

а. **В₁₂-дефицитная анемия;**

б. анемия Минковского-Шоффара;

в. аутоиммунная гемолитическая анемия с частыми гемолитическими кризами;

г. апластическая анемия с явлениями гиперспленизма.

7. Какой препарат не способствует развитию в организме дефицита фолиевой кислоты?

а. длительный прием противосудорожных препаратов при эпилепсии;

б. метотрексат;

в. нестероидные противовоспалительные препараты при артрозах;

г. противотуберкулезные препараты.

8. Больная, 48 лет, жалуется на головокружение, шум в ушах, сердцебиение, одышку при ходьбе. Любит есть мел, угольки. Месячные нерегулярные, периодически бывают обильными, последние три месяца отсутствуют. Объективно: бледна, волосы ломкие, ногти истончены, с поперечным исчерчиванием. В анализе крови: гемоглобин 64 г/л эритроциты $3,2 \times 10^{12}/л$, лейкоцитарная формула без патологии. Ваш предположительный диагноз?

а. железодефицитная анемия на фоне эндометриоза;

б. В₁₂-дефицитная анемия на фоне злокачественного новообразования;

в. железодефицитная анемия на фоне патологического климакса;

г. гемолитическая анемия.

9. Какие заболевания системы кроветворения приводят к стойкой утрате трудоспособности:

а. железодефицитная анемия;

б. В₁₂-дефицитная анемия;

в. апластическая анемия;

г. постгемморагическая.

10. Развитие В₁₂-дефицитной анемии встречается у больных:

а. хроническим гастритом типа А (аутоиммунный);

б. хроническим гастритом типа В (хеликобактерный);

в. рефлюкс-гастритом;

г. лимфоцитарным гастритом.

11. Чем обусловлены жалобы на парестезии в стопах и неустойчивость походки при В₁₂-дефицитной анемии:

а. гипокалиемией;

б. фуникулярным миелозом;

в. алкогольной энцефалопатией;

г. ангиопатией артерий нижних конечностей.

12. Какой фактор необходим для всасывания витамина В₁₂:

- а. соляная кислота;
- б. гастрин;
- в. гастромукопротеин;**
- г. пепсин.

13. При лечении витамином В₁₂:

- а. обязательно сочетание с фолиевой кислотой
- б. ретикулоцитарный криз наступает через 12-24 часа от начала лечения;
- в. ретикулоцитарный криз наступает через 5-8 дней от начала лечения;**
- г. всем больным рекомендуется проводить гемотрансфузии.

14. В₁₂-дефицитная анемия развивается при:

- а. кровопотере;
- б. беременности и лактации;
- в. после гастрэктомии;**
- г. дефиците железа.

15. Причина развития железодефицитной анемии:

- а. кровопотери;**
- б. вирусные инфекции;
- в. гемолиз;
- г. отсутствует внутренний фактор Кастла.

16. Какие изменения периферической крови характерны для железодефицитной анемии:

- а. микроцитарная гипохромия эритроцитов;**
- б. макроцитарная гипохромия эритроцитов;
- в. нормоцитарная нормохромия эритроцитов;
- г. гиперхромия эритроцитов.

17. Средняя продолжительность жизни эритроцитов составляет:

- а. 10 дней
- б. 20 дней;
- в. 60 дней;
- г. 120 дней.**

18. Как меняется уровень сывороточного железа при железо-дефицитной анемии:

- а. резко повышен;
- б. снижен;**
- в. никогда не меняется;
- г. повышен незначительно.

19. Какие из перечисленных препаратов применяются при гемолитическом кризе?

- а. преднизолон, десферал;**
- б. ферроплекс, сорбифер, мальтофер;
- в. витамин В₁₂;
- г. рекомбинантный эритропоэтин.

20. К регенераторным формам эритроцитов относятся:

- а. ретикулоциты;**
- б. полихроматофилы;
- в. пойкилоциты;
- г. анизоциты.

21. Назовите симптом, нехарактерный для сидеропении:

- а. трофические расстройства кожи и ее придатков (волос, ногтей);
- б. изменение вкуса и обоняния, синдром мальабсорбции;
- в. повышенная восприимчивость к респираторным и кишечным инфекциям;
- г. повышенный аппетит.**

22. Какое осложнение не возникает при применении парентеральных препаратов железа:

- а. аллергические реакции;
- б. инфильтраты;
- в. гемосидероз внутренних органов;
- г. язвенная болезнь 12-перстной кишки.**

23. Для каких анемий характерна панцитопения:

- а. мегалобластная;
- б. гемолитическая;
- в. апластическая;**

г. железодефицитная.

24. При какой диете наиболее эффективно усвоение железа:

а. мясной;

б. молочной;

в. растительной;

г. мясо-растительной.

25. При анемии средней степени тяжести гемоглобин равен:

а. 90-120 г/л;

б. 70-90 г/л;

в. менее 70 г/л;

г. менее 50 г/л.

26. Диагноз железодефицитной анемии подтверждается назначением исследования:

а. желудочно-кишечного тракта;

б. костного мозга;

в. уровня сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки;

г. уровня билирубина в сыворотке, уровня железа в моче.

27. К депо железа в организме не относится:

а. костный мозг;

б. печень;

в. селезенка;

г. лимфатические узлы.

28. В гемоглобин включается из всего железа в организме:

а. 10-20%;

б. 20-30%;

в. 30-40%;

г. 60-70%.

29. Шоковый индекс Алговера – это отношение:

а. систолического давления к диастолическому;

б. диастолического давления к систолическому;

в. частоты пульса к частоте дыхания;

г. частоты пульса к систолическому давлению.

30. Изменения в общем анализе крови, характерные для перенесенной острой кровопотери:

- а. повышение СОЭ;
- б. снижение уровня гемоглобина;**
- г. лейкоцитоз, эозинофилия;
- д. увеличение гематокрита.

31. Для выявления латентного дефицита железа необходимо определить:

- а. только уровень сывороточного железа;
- б. уровень сывороточного железа, железосвязывающей способности сыворотки и ферритина;
- в. уровень сывороточного железа, железосвязывающей способности сыворотки и коэффициент насыщения трансферрина;
- г. уровень сывороточного железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина.**

32. Для миелограммы при дефиците витамина В₁₂ характерно:

- а. опустошение костного мозга
- б. нормобластический тип кроветворения (нет патологии);
- в. мегалобластический тип кроветворения;**
- г. нормобластический тип кроветворения (раздражен эритроидный росток).

33. Какие исследования следует провести больному с гиперхромной анемией?

- а. исследование желудка и кишечника;
- б. стеральная пункция;
- в. анализ кала на гемильминты, исследование желудочного сока;
- г. правильно все перечисленное.**

34. К вам обратился пожилой больной, страдающий последние месяцы анемией неясного генеза. При осмотре в мезогастрии справа неотчетливо пальпируется опухолевидное образование. С каким методом исследования вы прежде всего связываете надежду на успех в диагностике?

- а. стеральная пункция;

- б. изотопная ренография;
- в. колоноскопия;**
- г. УЗИ внутренних органов, гастроскопия.

35. Укажите уровень гемоглобина у детей сразу после рождения (г/л):

- а. 100-140;
- б. 120-140;
- в. 160-180;
- г. **180-240.**

36. Средний объем эритроцита увеличен:

- а. ЖДА;
- б. талассемии;
- в. гемоглобинопатии;**
- г. В₁₂-дефицитной анемии.

37. Гемоглобин является:

- а. белком;
- б. углеводом;
- в. хромопротеидом;**
- г. липидом.

38. Больной 22 года, клиника острого живота. Анализ крови: гемоглобин немного снижен, СОЭ в пределах нормы, лейкоциты $25 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле бластные клетки составляют 87%. Это характерно для:

- а. инфекционного мононуклеоза;
- б. острого перитонита;
- в. апластической анемии;
- г. **острого лейкоза.**

39. Для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний важное значение имеет определение:

- а. сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки;
- б. концентрации трансферрина в крови, концентрации ферритина в крови;

- в. исследование миелограммы;
- г. всех перечисленных параметров.**

40. К гиперхромным анемиям относится:

- а. В₁₂-дефицитная;**
- б. железодефицитная;
- в. гипопластическая
- г. апластическая.

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

- а. В₁₂ - дефицитная анемия;**
- б. железодефицитная анемия;
- в. апластическая анемия;
- г. гемолитическая анемия.

42. Наиболее эффективным методом верификации диагноза гипо- и апластической анемии является исследование:

- а. стернального пунктата;**
- б. трепанобиоптата;
- в. биоптата селезенки;
- г. биоптата лимфоузла.

43. Для синдрома гемолиза при гемолитической анемии характерно:

- а. повышение непрямого билирубина;**
- б. снижение непрямого билирубина;
- в. повышение прямого билирубина;
- г. снижение прямого билирубина.

44. Какая анемия чаще встречается у вегетарианцев?

- а. постгеморрагическая;
- б. железодефицитная;
- в. гемолитическая;
- г. В₁₂ – дефицитная.**

45. Мужчина, 38 лет, предъявляет жалобы на рвоту кофейной гущей, жидкий стул черного цвета, резкую слабость, головокружение, потемнение в глазах. При осмотре вял, заторможен,

бледен, покрыт холодным потом, АД 80/40 мм рт ст, пульс нитевидный. В ОАК: эр- $3,1 \times 10^{12}$ /л, Нв- 110г/л.

Какой из перечисленных диагнозов наиболее вероятный:

а. Язвенная болезнь, осложнившаяся кровотечением.

Острая постгеморрагическая анемия.

б. Хронический гастрит, обострение. Хроническая постгеморрагическая анемия.

в. Хронический панкреатит, обострение. Хроническая постгеморрагическая анемия.

г. желчнокаменная болезнь, обострений. Хроническая постгеморрагическая анемия.

46. Женщина, 51 года, самостоятельно и бесконтрольно, порой длительно принимает левомецетин по поводу частых расстройств стула. При обследовании: ОАК: Нв 76 г/л, эр. - $2,3 \times 10^{12}$ /л, ЦП - 1,0, лейкоц. - $1,1 \times 10^9$ /л, эоз.- 0%, пал. -11%, сегм. - 36%, лим.- 43%, мон. - 10%, рет.- 0,2%, тр. – $5,0 \times 10^9$ /л, СОЭ-51 мм/час. Проба Кумбса отрицательная. Миелограмма: «опустошенный» костный мозг, единичные лимфоциты, плазматические клетки.

Выберите наиболее вероятный диагноз:

а. постгеморрагическая анемия;

б. железодефицитная анемия;

в. апластическая анемия;

г. гемолитическая анемия.

47. К участковому врачу обратилась женщина, 27 лет, с жалобами на окрашивание мочи в черный цвет и острые приступообразные боли вокруг пупка после перенесенной вирусной инфекции. Врач назначил обследование. Наиболее вероятная картина в общем анализе мочи:

а. билирубинурия, протеинурия;

б. гемоглобинурия, гемосидеринурия;

в. лейкоцитурия, эритроцитурия;

г. билирубинурия, гемоглобинурия.

48. Женщина, 52 лет, обратилась к врачу с жалобами на головокружение, слабость. В анамнезе: работа рентген-лаборантом

в течение 28 лет. Данные обследований: ОАК: Нв 56 г/л, эр. - $2,1 \times 10^{12}$ /л, ЦП - 1,0, лейкоц. - $2,1 \times 10^9$ /л, эоз.- 0%, пал. -10%, сегм. - 35%, лим.- 45%, мон.- 10%, рет.- 0,2%, тр.- $5,0 \times 10^9$ /л, СОЭ-56 мм/час. Проба Кумбса отрицательная. От пункции костного мозга больная отказалась.

Выберите наиболее вероятный диагноз:

- а. постгеморрагическая анемия;
- б. железодефицитная анемия;
- в. апластическая анемия;**
- г. В₁₂-дефицитная анемия.

49. Мужчине, 19 лет, с жалобами на слабость, головокружение, желтушность кожи выставлен диагноз микросфероцитарной гемолитической анемии. В анамнезе: частые приступы ЖКБ. При осмотре отмечаются выраженная бледность кожи, трофические язвы голеней. Наиболее эффективный метод лечения?

- а. глюкокортикоиды, цитостатики;
- б. холецистэктомия;
- в.脾эктомия;**
- г. плазмаферез.

50. У мужчины, 47 лет, у которого в анамнезе субтотальная резекция желудка по поводу язвенной болезни, развилась гиперхромная анемия. Какой препарат будет наиболее оптимальным в данном случае?

- а. оксикобаламин в/м;**
- б. фолиевая кислота внутрь;
- в. феррум-лек в/м;
- г. преднизолон в/м.

51. Как называется синдром, проявляющийся снижением содержания Нв в единице объема крови?

- а. полицитемия;
- б. эритроцитоз;
- в. анемия;**
- г. лейкопения.

52. Нормальное содержание Нв у мужчин составляет:

а. 120 - 140 г/л;

б. 130 - 160 г/л;

в. 150 - 170 г/л.

53. При каком виде анемии наблюдается повышение цветового показателя более 1,05?

а. апластическая анемия;

б. гемолитическая анемия;

в. нормохромная анемия;

г. В₁₂-дефицитная анемия;

д. ЖДА.

54. Для какого вида анемии характерно снижение цветового показателя ниже 0,8?

а. апластическая анемия;

б. гемолитическая анемия;

в. нормохромная анемия

г. В₁₂-дефицитная анемия

д. ЖДА.

55. Нормохромный характер анемии не наблюдается при:

а. апластическая анемия;

б. лейкозы;

в. ХПН;

г. В₁₂-дефицитная анемия.

56. Нормохромный характер анемии имеет место при:

а. ЖДА;

б. фолиеводефицитная анемия;

в. гемолитическая анемия;

г. хроническая постгеморрагическая анемия.

57. Дефицит железа может:

а. подавлять нейтрофильную и бактерицидную активность;

б. не влияет на нейтрофильную и бактерицидную активность;

- в. может подавлять нейтрофильную активность, но не влияет на бактерицидную активность;
- г. повышать нейтрофильную и бактерицидную активность;

58. Основные проявления сидеропенического синдрома при ЖДА:

- а. усиленное сердцебиение;
- б. извращение вкуса;**
- в. бледность;
- г. жжение языка;**
- д. ангулярный стоматит.**

59. Общая железосвязывающая способность при АХЗ:

- а. повышена;
- б. снижена;
- в. нормальная;
- г. нормальная, либо повышена;
- д. нормальная, либо снижена.**

60. Содействуют хранению железа в макрофагах путем стимуляции экспрессии ферритина:

- а. ИЛ - 1;**
- б. ИЛ - 4;
- в. ИЛ – 6;**
- г. ФНО- α .**

61. АХЗ следует подозревать при:

- а. микроцитарной анемии;**
- б. нормоцитарной анемии;**
- в. повышении трансферрина;
- г. снижении ферритина;
- д. макроцитарной анемии.

62. Какое место по распространенности занимает АХЗ?

- а. третье;
- б. второе**
- в. крайне редко встречается;
- г. самая частая.

63. Трансферрин-опосредованный транспорт железа в активированные макрофаги величинами:

- а. ИЛ - 10;
- б. ИЛ - 6;
- в. ИЛ – 13;
- г. ИЛ - 4.

64. Имеет ли смысл назначать препараты железа при АХЗ?

- а. никогда;
- б. всегда;
- в. скорее нет, чем да;
- г. **назначать можно при сопутствующем дефиците железа в сочетании с высоким или нормальным уровнем ферритина;**
- д. назначать можно при сопутствующем дефиците железа в сочетании с низким уровнем ферритина.

65. Основные клинические проявления ЖДА:

- а. **сидеропенический синдром;**
- б. **гипоксический синдром;**
- в. нарушение пролиферации лимфоцитов;
- г. нарушение периферического кровообращения;
- д. нарушение всасывания в кишечнике.

66. Гипохромия эритроцитов при АХЗ:

- а. никогда;
- б. редко;
- в. всегда;
- г. **часто;**
- д. не имеет значения.

67. Легкой считается анемия при уровне гемоглобина:

- а. **90-120 г/л у женщин; 90-130 г/л у мужчин;**
- б. 90-100 г/л у женщин; 100-110 г/л у мужчин;
- в. 100-110 г/л у женщин; 110-120 г/л у мужчин;
- г. 110-120 г/л у женщин; 120-130 г/л у мужчин.

68. Для АХЗ характерно:

а. сочетание повышенного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе;

б. сочетание повышенного уровня железа сыворотки с недостаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе;

в. сочетание пониженного уровня железа сыворотки (гипоферремия) с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе;

г. сочетание пониженного уровня железа сыворотки (гипоферремия) с недостаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе.

69. Второй важнейший фактор развития АХЗ (за дефицитом железа):

а. уменьшение биологической активности эритропоэтина;

б. уменьшение синтеза эритропоэтина;

в. нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза;

г. увеличение синтеза эритропоэтина.

70. Основные проявления гипоксического синдрома при ЖДА:

а. шум в ушах;

б. усиленное сердцебиение;

в. извращение вкуса;

г. бледность;

д. ангулярный стоматит.

71. Анемия считается тяжелой при уровне гемоглобина:

а. 70-90 г/л у мужчин и женщин;

б. 90-100 г/л у женщин; 100-110 г/л у мужчин;

в. 90-120 г/л у женщин; 90-130 г/л у мужчин;

г. ниже 70 г/л.

72. Уровень ферритина в сыворотке крови при АХЗ:

а. нормальный либо снижен;

б. снижен;

в. нормальный;

- г. повышен;
- д. нормальный или повышен.**

73. Переливание эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов абсолютны показаны:

- а. Hb менее 90 г/л;
- б. Hb менее 100 г/л;
- в. Hb менее 80 г/л;
- г. Hb менее 70 г/л;**
- д. Hb менее 85 г/л.

74. Снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов происходит:

- а. через усиление синтеза в печени гепсидина под влиянием ИЛ-6;**
- б. через усиление синтеза в печени гепсидина под влиянием ИЛ-1;
- в. через уменьшение синтеза в печени гепсидина под влиянием ИЛ-6;
- г. через уменьшение синтеза в печени гепсидина.

75. Количество патофизиологических механизмов развития АХЗ:

- а. 4;
- б. 2;
- в. 3;**
- г. 5.

76. Гормон гепсидин синтезируется:

- а. печени;**
- б. почках;
- в. поджелудочной железе;
- г. надпочечниках.

77. Третий важнейший фактор в развитии АХЗ:

- а. нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза;
- б. уменьшение синтеза эритропоэтина;**

- в. увеличение синтеза эритропоэтина;
- г. **уменьшение биологической активности эритропоэтина.**

78. Экспрессия гепсидина индуцируется воспалительными цитокинами, такими как

- а. **ИЛ - 6;**
- б. **ФНО- α ;**
- в. **ИЛ - 22;**
- г. ИЛ - 1;
- д. ИЛ – 10.

79. Железо через растворимые рецепторы трансферрина, расположенные на поверхности ряда макрофагов, связывается с железотранспортирующим белком - трансферрином в

- а. **плазме;**
- б. селезенке;
- в. костном мозге;
- г. эритроцитах.

80. Лабораторными признаками АХЗ с абсолютным дефицитом железа служат:

- а. **увеличение количества трансферрина;**
- б. уменьшение количества трансферрина;
- в. низкий уровень растворимых рецепторов трансферрина;
- г. **высокий уровень растворимых рецепторов трансферрина;**
- д. **сниженное насыщение трансферрина железом.**

81. Показанием к терапии эритропоэтином у пациентов АХЗ следует считать уровень гемоглобина:

- а. **Нв менее 80 г/л;**
- б. Нв менее 120 г/л;
- в. **Нв менее 90 г/л;**
- г. **Нв менее 100 г/л;**
- д. Нв менее 110 г/л.

82. Количество сидеробластов в костном мозге при АХЗ:

- а. снижено;
- б. резко снижено;
- в. не определяется;
- г. повышено, либо норма.**

83. К промышленным химическим факторам, вызывающим гемолиз относится:

- а. диоксид кремния;
- б. бензол;
- в. мышьяковистый водород;**
- г. фенилгидразин;**
- д. всё перечисленное.

84. При интоксикации промышленными веществами гемолитического действия в ближайшие сроки смерть наступает вследствие:

- а. массового распада эритроцитов, кислородного голодания;**
- б. олигурии, анурии;
- в. всего перечисленного.

85. При выраженных формах острых интоксикаций фенилгидразином имеют место:

- а. слабость, головная боль;
- б. боли в эпигастрии;
- в. тошнота, рвота;
- г. тёмно-красная моча;
- д. всё перечисленное.**

86. У больных с отравлением гемолитическими ядами выявляют:

- а. эритропению, снижение гемоглобина;
- б. билирубинемия;
- в) ретикулоцитоз, базофильно-зернистый эритроцитоз;
- г) нейтрофильный лейкоцитоз;
- д) всё перечисленное.**

87. Для диагностики интоксикации мышьяковистым водородом используют верно всё, кроме одного):

а. общий анализ крови;

б. анализ мочи на копропорфирины;

в. исследование мочи на гемоглобин и гемосидерин;

г. исследование биосред на содержание мышьяка.

88. При подозрении на гемолитическую анемию на первом этапе назначают:

а. общий анализ мочи, ретикулоциты, эритроциты с базофильной зернистостью;

б). исследование крови на содержание билирубина и его фракций;

в. кровь на сывороточное железо;

г. УЗИ печени и селезёнки;

д. всё перечисленное.

89. В лечении профессиональных гемолитических анемий применяют (верно всё, кроме одного):

а. меркаптид;

б. антарсин;

в. унитиол;

г. метиленовый синий;

д. реополиглюкин.

90. Критическими показателями анализов крови у лиц, профессионально контактирующих с бензолом являются:

а. лейкоциты – менее $4,0 \times 10^9$ /л;

б. тромбоциты – менее 190×10^{12} /л;

в. эритроцитов – менее $4,0 \times 10^{12}$ /л;

г. гемоглобин – менее 130 г/л.

д. верно всё перечисленное.

91. Дифференциальный диагноз при хронической бензольной интоксикации проводят (верно всё, кроме одного):

а. болезнями печени;

б. анемиями различного генеза;

в. гемодепрессиями лекарственного генеза;

- г. доброкачественными распределительными нейтропениями;
- д. заболеваниями, сопровождающимися гиперспленизмом.

92. При глубоких панцитопениях применяют (верно всё, кроме одного):

- а. введение гепатопротекторов;**
- б. переливание эритроцитарной массы;
- в. переливание тромбоконцентрата;
- г. введение аминокaproновой кислоты.

93. К гемостимуляторам относятся (верно всё, кроме одного):

- а. лейкоцитин;
- б. пентоксил;
- в. преднизолон;**
- г. нуклеиновокислый натрий.

94. Какой характер носит анемия при интоксикации свинцом?

- а. гиперхромная, гиперсидеремическая, сидероахрестическая, нормобластная;
- б. гипохромная, гипосидеремическая, сидероахрестическая, сидеробластная;
- в. нормохромная, гиперсидеремическая, сидеробластная, сидеропеническая;
- г. гипохромная, гиперсидеремическая, сидероахрестическая, сидеробластная.**

95. К чему приводит нарушение свинцом морфофункциональных структур эритробластов и эритроцитов?

- а. изменение формы клеток;
- б. ускоренная гибель эритроцитов;**
- в. продление срока жизни эритроцитов;
- г. аплазия костного мозга;
- д. массивный гемолиз.

96. Какой показатель при контакте со свинцом является наиболее ранним?

- а. повышение экскреции Δ -АЛК с мочой;**

- б. повышение экскреции копропорфиринов с мочой;
- в. повышение содержания протопорфирина в эритроцитах;
- г. развитие анемии;
- д. сокращение срока жизни эритроцитов.

97. Какой показатель при контакте со свинцом является наиболее ранним?

- а. повышение экскреции Δ -АЛК с мочой;**
- б. повышение экскреции копропорфиринов с мочой;
- в. повышение содержания протопорфирина в эритроцитах;
- г. развитие анемии;
- д. сокращение срока жизни эритроцитов.

98. Что появляется в крови при воздействии на рабочего повышенных концентраций свинца?

- а. мишеневидные эритроциты;
- б. повышенное количество гемоглобина;
- в. эозинофилия;
- г. ретикулоцитоз.**

99. Какой признак отличает анемию при интоксикации свинцом от ЖДА непрофессионального генеза?

- а. ретикулоцитоз;
- б. гипохромный характер анемии;
- в. гиперсидеремия;**
- г. снижение протопорфирина в эритроцитах.

100. Какой препарат относится к комплексонам?

- а. гемодез;
- б. рефортан;
- в. пентацин;
- г). контрикал.

Ситуационные задачи

Задача №1

Больная В., 23 лет, в прошлом отмечала слабость, периодически появление лёгкой желтушности кожи ("желтела, как лимон"). После переохлаждения появились озноб, боли в мышцах, в верхней половине живота, через день - умеренная желтуха, тёмный кал и моча. При обследовании печень +3 см из под края рёберной дуги, селезёнка +2 см, уплотнена, слегка чувствительна. В анализе крови: гемоглобин 78 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}/л$, ЦП - 0,8, тромбоциты - $230 \times 10^9/л$, лейкоциты - $11 \times 10^9/л$, формула без патологических сдвигов, ретикулоциты - 18, СОЭ - 25 мм/час, билирубин общий - 77 мкмоль/л, прямой - 8,6 мкмоль/л.

Предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача №2

Больной Н., 38 лет, уволился в запас с Северного флота (служил мичманом по контракту). Спустя 12 дней после перенесённого гриппа отметил повторное повышение температуры тела до $38,7^{\circ}C$, озноб, боли в костях и мышцах, десневые кровотечения. Врач определил увеличение селезёнки и печени. В анализе крови: гемоглобин - 72 г/л, эритроциты - $2,5 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $90 \times 10^9/л$, лейкоциты - $2,8 \times 10^9/л$, в формуле увеличено количество палочек до 10%.

Предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача №3

Больная Л., 32 лет, жалуется на слабость, сердцебиение, головокружение, невозможность выполнять обычную работу. Ранее жила в селе, ухаживала за коровами, овцами. При осмотре: бледность кожи с зеленоватым оттенком, кожа сухая, ногти уплощены, с белыми пятнами, ЧСС - 102 уд/мин, АД - 90/60 мм рт. ст., систолический шум на верхушке. В анализе крови: гемоглобин - 96 г/л, эритроциты - $3,4 \times 10^{12}/л$, ЦП - 0,68, тромбоциты - $190 \times 10^9/л$, лейкоциты - $5,4 \times 10^9/л$, формула без особенностей.

Предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача №4

Аккумуляторщик, 45 лет, обратился в поликлинику к неврологу с жалобами на головные боли, общую слабость, головокружение, нарушение сна, боли, онемение в конечностях, боли в правом подреберье. Был госпитализирован в неврологическое отделение. При обследовании обнаружен гипергидроз, лабильность артериального давления, выраженный глазосердечный рефлекс, симметричное дистальное нарушение чувствительности по полиневритическому типу. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 3 см, умеренно болезненная при пальпации. Лабораторные данные: эр. – $3,1 \cdot 10^{12}/л$, Нб – 86 г/л, ретикулоциты – $56^0/00$, АСТ – 2,8 ммоль/ч·л, АЛТ – 5,67 ммоль/ч·л, билирубин – 50,5–25,3–25,2 мкмоль/л. Исследование крови на маркёры вирусного гепатита дало отрицательный результат.

Задание: консультации каких специалистов и какие дополнительные исследования Вы назначите для уточнения диагноза?; сформулируйте предварительный диагноз.

Задача №5

Больной Г., доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приёмное областной больницы с жалобами на резкие приступообразные боли в животе, повышение температуры тела до $37,7^0C$, выделение мочи красного цвета. При сборе анамнеза выяснено, что пациент в течение 7 лет работал на гидromеталлургическом комбинате слесарем в контакте со свинцом. Со слов больного в цехе часто происходили неполадки в системе вентиляции. Больным себя считаем в течение 10 дней, когда стали беспокоить боли в животе, постепенно усиливающиеся и достигшие кульминации в день обращения. Отмечает отсутствие стула в течении 6 суток. Приём бисакодила и сеннадексена (слабительные) был неэффективен. При осмотре больной возбуждён, прижимает руки к животу (с его слов это уменьшает боль), живот втянут. При пальпации живот напряжён, болезненный во всех отделах, при пальпации боли несколько меньше, симптомов раздражения брюшины нет. В анализах: эр.- $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Нб-78 г/л, L - $8,6 \cdot 10^9/л$, диастада мочи-32 ЕД, общий ан. мочи: красная, белок-нет, лейкоц.- 1-2 в п/зр., эп.пл.- един. в п/зр., эритроц.- нет.

Задание: исходя из клинической картины, предположите диагноз; какое дообследование с целью подтверждения Ваших предположений Вы проведёте; проведите дифференциальный диагноз.

Задача №6

Больная Щ., 35 лет, работающая монтажницей радиоаппаратуры в течение 13 лет в контакте со свинцовым припоем была направлена к профпатологу с жалобами на повышенную утомляемость, головные боли, слабость, периодически появляющуюся желтушность кожных покровов. Больной себя считает около 2 лет. В анамнезе хронический панкреатит. При объективном обследовании обнаружены бледно-желтушные кожные покровы и увеличение селезёнки. На УЗИ брюшной полости – печень не увеличена, структура её однородна, эхогенность в норме, поджелудочная железа нормальных размеров и эхогенности, желчный пузырь 8 на 3 см, стенка 2 мм, без конкрементов, лимфоузлы в брюшной полости не увеличены, дополнительных образований не обнаружено. При обследовании были получены следующие данные: эр.- $3,1 \cdot 10^9$ /л (мишеневидные), Нв- 79 г/л, сывороточное железо- 50,4 мкмоль/л, ретикулоциты- 30⁰/₀₀, эритроциты с базофильной зернистостью- 49 : 10000, КП- 34 нмоль/ г креатинина, Δ-АЛК- 7,2 мкмоль/ г креатинина, билирубин- 98-4-94 мкмоль/л. По данным санитарно-гигиенической характеристики уровень свинца в воздухе рабочей зоны составляет в течение последних 17 лет не более 0, 006 мг/м³.

Задание: проведите дифференциальный диагноз; сформулируйте диагноз.

Задача №7

Больной Р., аккумуляторщик, поступил в отделение профпатологии после периодического медицинского осмотра, где на фоне жалоб на слабость и утомляемость в анализе мочи выявлен повышенный уровень копропорфиринов (+ + +). При поступлении в стационар жаловался на боли, онемение в конечностях, слабость, утомляемость, головные боли, потливость, судороги икрожных мышц. При обследовании выявлены бледность кож-

ных покровов гипергидроз, гипотермия, мышечная гипотония, заторможенность дермографизма, снижение чувствительности дистальных отделов конечностей по полиневритическому типу. Данные лабораторных методов исследования: эр.- $3,9 \cdot 10^{12}$ /л, Нв-90 г/л, сывороточное железо-35,6 мкмоль/л, ретикулоциты $54^0/_{00}$, базофильно-зернистые эритроциты 80 : 10000, КП –832 нмоль/г креатинина, Δ -АЛК-215 мкмоль/г креатинина, содержание свинца в крови- 0,51 мкмоль%. Поданным санитарно-гигиенической характеристики условий труда уровень свинца в воздухе рабочей зоны составляет 0,12 мг/м³.

Задание: сформулируйте диагноз; назначьте необходимую терапию.

Задача №8

Больная П., 28 лет, при прохождении периодического медицинского осмотра предъявила жалобы на раздражительность, быструю утомляемость, расстройство сна, кровоточивость дёсен, появление «синяков» на теле. Учитывая то, что больная в течение 9 лет работает лаборантом в химической лаборатории, где имеет контакт с различными продуктами перегонки каменного угля и нефти, в том числе с толуолом, ксилолом, бензолом, она была направлена в отделение профпатологии для обследования, диагностики и решения вопросов экспертизы трудоспособности.

При обследовании в отделении профпатологии изменений со стороны внутренних органов не обнаружено. В анализе крови выявлено: число эритроцитов $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов $2,2 \times 10^9$ /л, тромбоцитов 60×10^9 /л.

Задание: сформулируйте предварительный диагноз. Назовите данные и методы обследования необходимые для подтверждения диагноза. Назначьте лечение, проведите экспертизу трудоспособности.

Задача №9

В здравпункт завода по производству синтетических материалов обратилась сотрудница, работающая в цехе органического синтеза с жалобами на кровоточивость дёсен, появление обильных менструаций (больше, чем обычно),

слабость, утомляемость, раздражительность, потливость. При изучении профессионального маршрута выяснилось, что рабочая в течение 13 лет находилась в условиях профессионального контакта с бензолом. По данным ведомственной лаборатории концентрация бензола на её рабочем месте составляла от 10 до 15 мг на кубический метр воздуха. При исследовании периферической крови получены следующие данные: эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $2,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 90×10^9 /л. При объективном обследовании обнаружено снижение чувствительности дистальных отделов конечностей.

Задание: сформулируйте предварительный диагноз, определите план обследования и дифференциально-диагностический поиск. Каково Ваше экспертное решение?

Задача №10

Больная К., работающая на участке травления металлов кислотами, была доставлена в приёмное отделение областной клинической больницы с жалобами на общую слабость, головную боль, головокружение, озноб, боли в эпигастральной области, тошноту, рвоту съеденной пищей, выделение мочи тёмно-красного цвета. При сборе анамнеза больная вспомнила, что время работы на участке в 11 часов появился сильный чесночный запах, который держался около трёх часов. Вышеизложенные жалобы стали беспокоить и усиливаться с 18 часов того же дня. При осмотре: состояние больной относительно удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, отёков нет. Дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, число сердечных сокращений – 96 в минуту, артериальное давление – 130/100 мм.рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области, симптомов раздражения брюшины нет.

Сформулируйте предварительный диагноз, определитесь с дальнейшей тактикой ведения больного (лечения и диагностики). Проведите экспертизу трудоспособности.

Задача №11

Пациент Р., 52 лет, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на: одышку, слабость при незначительной физиче-

ской нагрузке, давящие боли за грудиной, эпизодически – ощущение перебоев.

Анамнез заболевания. При быстрой ходьбе почувствовал себя плохо, потемнело в глазах, закружилась голова, появились неприятные давящие боли за грудиной. Была вызвана «скорая помощь», запись ЭКГ и с направительным диагнозом «впервые возникшая стенокардия» мужчину госпитализировали.

Ранее дискомфорт за грудиной при физической нагрузке возникал, но проходил самостоятельно. Никаких лекарственных препаратов пациент не принимал. В течение последних нескольких лет беспокоит слабость, отмечает, что стал быстро уставать, при ускорении ходьбы возникает одышка. За последние несколько лет похудел на 17 кг. Также на протяжении последних лет беспокоят выделения крови из прямой кишки во время дефекации, иногда случаются кровотечения из прямой кишки при физической нагрузке.

Анамнез жизни. Курит 30 лет. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена.

Данные физикального обследования.

Объективно: состояние средней степени тяжести, адекватен, в месте и во времени ориентирован. Рост 173 см, вес 64 кг. Кожные покровы сухие, бледные, тургор кожи снижен. Лимфатические узлы по основным группам не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Частота дыхания 20 в минуту. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД 110/60 мм рт. ст., пульс 108 ударов в минуту, ритмичный, симметричный. Границы сердца не смещены. В области проекции митрального клапана и аорты выслушивается систолический шум. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень перкуторно не увеличена, при пальпации край на уровне реберной дуги, мягкий, безболезненный. Селезенка перкуторно размерами 7x5 см. Периферических отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные лабораторных исследований.

Общий анализ крови: Hb - 71 г/л, эритроциты - $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $7,3 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без особенностей, тромбоциты – 290×10^9 /л, СОЭ - 12 мм/ч. Анизоцитоз +; пойкилоцитоз +; микроцитоз +++.

Биохимический анализ крови: общий белок - 67 г/л, креатинин - 86 мкмоль/л, билирубин общий - 14,3 мкмоль/л, фибриноген - 5 г/л, СРБ – 6 мг/л, глюкоза - 4,1 ммоль/л, АЛТ, АСТ, КФК – в пределах нормы.

Общий анализ мочи: без патологии.

Данные инструментальных исследований

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачны, корни структурны, синусы свободны, диафрагма подвижна, сердце и аорта без особенностей.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 уд в мин. Отклонение ЭОС влево, полная блокада левой ножки пучка Гиса, две одиночные желудочковые экстрасистолы.

Ректороманоскопия: Геморрой 3 степени.

ЭхоКГ: ЛП 4,0 см, КДР ЛЖ 5,0 см, КСР ЛЖ 3,8 см, зоны нарушений сократимости нет. ФВ 57%. ТМЖП 1,0 см, ТЗСЛЖ 1,0 см.

Вопросы:

1. Чем обусловлена клиническая симптоматика у данного пациента?

Анемия.

Окс.

ТЭЛА.

Язвенная болезнь.

2. Какой возможный вариант анемии у пациента?

АХЗ.

ЖДА.

В₁₂-дефицитная.

Гемолитическая.

3. С помощью какого метода можно верифицировать вид анемии у пациента на первом этапе диагностики?

Пункция костного мозга.

Уровень В₁₂

Уровень фолиевой кислоты.

Содержание сывороточного железа.

4. Какое осложнение со стороны сердца могло развиваться у пациента на фоне имеющейся патологии?

ОКС.

ХСН.

Нарушение ритма и проводимости.

Нарушение ритма.

5. Какие электрокардиографические критерии возможного ОКС присутствуют у пациента?

Тахикардия

Отклонение ЭОС влево

ЖЭ

Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Задача №12

Больная Т., 48 лет, обратилась с жалобами на одышку и сердцебиение при быстрой ходьбе, снижение работоспособности, головные боли и головокружения.

Анамнез заболевания. Подобные ощущения появились 3-4 месяца назад и постепенно нарастают. Поводом для обращения послужило кратковременное обморочное состояние.

Анамнез жизни

Ранее практически не болела. В течение трех лет наблюдается гинекологом по поводу миомы матки небольших размеров. Менструальный цикл не нарушен, месячные через 28 дней, длятся по 6–7 дней, обильные. Имеет одного ребенка, в анамнезе 4 аборта.

Данные физикального обследования.

При осмотре: достаточного питания, кожа и слизистые бледные, «заеды» в углах рта. Тоны сердца учащены, ритмичные, на верхушке сердца короткий систолический шум. ЧСС 90 в минуту, АД 110/75 мм рт.ст. В легких над всеми полями везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, с небольшим белым налетом по спинке. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка, объемные образования не определяются.

Данные лабораторных исследований.

В клиническом анализе крови: Нв - 96 г/л, эритроциты - $3,1 \times 10^{12}$ /л, ЦП - 0,8, СОЭ - 23 мм/ч, лейкоциты - $6,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 1%, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные - 67%, лимфоциты - 23%, моноциты - 6%, анизоцитоз, пойкилоцитоз, тромбоциты - 250×10^9 /л.

Общий анализ мочи: без патологии.

Биохимический анализ крови: глюкоза - 4,8 ммоль/л, креатинин - 87 мкмоль/л, общий холестерин – 4,3 ммоль/л, холестерин ЛПНП- 2,9 ммоль/л, триглицериды – 1,2 ммоль/л, СРБ – 4 мг/л.

Данные инструментальных исследований

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 98 уд в мин, ЭОС – отклонена влево.

Вопросы

1. Какой диагноз предполагается у пациентки?

Анемия.

ОНМК.

ОКС.

Язвенная болезнь.

2. Какой вариант анемии у пациентки?

ЖДА.

АХЗ.

B_{12} -дефицитная.

Гемолитическая.

3. Какие изменения в ОАК свидетельствуют в пользу железодефицитной анемии?

4. Какое лечение следует назначить пациентке?

5. Через неделю от начала лечения какой лабораторный показатель целесообразно определить?

Ответы

Задача №1

У больной гемолитическая анемия, по-видимому, врожденная. Необходимо изучение формы эритроцитов, их биохимических свойств, конс. гематолога, преднизолон, спленэктомия.

Задача №2

Не исключен дебют апластической анемии или острого лейкоза. Необходима стерильная пункция, конс. гематолога.

Задача №3

У больной хроническая ЖДА 2 ст. (не исключено - смешанного генеза, + B_{12} -дефицитная). При обследовании

исключить гельминтоз. Взять сывороточное железо. Препараты железа внутрь курсом 3 мес.

Задача №4

Для уточнения диагноза требуются санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, исследование порфиринового обмена (КП и Δ -АЛК), определение эритроцитов с базофильной зернистостью, сывороточного железа, определение свинца в моче и крови, консультации профпатолога, инфекциониста и гастроэнтеролога. Предварительный диагноз - выраженная форма интоксикации свинцом: анемический синдром, вегетативно-сенситивная полиневропатия конечностей, астенический синдром, токсический гепатит, ретикулоцитоз.

Задача №5

Предполагаемый диагноз – выраженная форма интоксикации свинцом: анемический синдром, свинцовая колика. Дифференциальный диагноз проводить с перфорацией и пенетрацией при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острым панкреатитом, острым холециститом, кишечной непроходимостью, острой перемежающейся порфирией. Необходимое дообследование: данные санитарно-гигиенической характеристики условий труда, динамика общего анализа крови, диастазы мочи и амилазы крови, общего анализа мочи, анализ мочи по Нечипоренко, УЗИ органов брюшной полости, ФГС, обзорная рентгенография органов брюшной полости, исследование порфиринового обмена (экскрецию КП, Δ -АЛК, порфобилиногена, уропорфирина, протопорфирины эритроцитов), ретикулоциты, эритроциты с базофильной зернистостью.

Задача №6

Дифференциальный диагноз между интоксикацией свинцом, сопровождающейся астеническим, анемическим синдромами и токсическим гепатитом и талассемией, гетерозиготной формой. Диагноз: талассемия, гетерозиготная форма.

Задача №7

Диагноз - выраженная форма интоксикации свинцом: вегетативно-сенситивная полинейропатия конечностей, анемический

синдром, астеновегетативный синдром, нарушение порфиринового обмена, ретикулоцитоз, базофильно-зернистый эритроцитоз. Лечение: тетацин-кальций 20мл 10% раствора три трёхдневных цикла (или 40 мл 5% раствора пентацина по той же схеме), затем 600-900 мг купренила в сутки до нормализации лабораторных показателей, витамины группы В, С, никотиновую кислоту, трентал.

Задача №8

Предварительный диагноз: хроническая интоксикация бензолом и его гомологами лёгкой степени, анемия, лейкопения, геморрагический синдром, астеноневротический синдром. Для подтверждения диагноза необходимо провести следующие мероприятия: общий анализ крови (развёрнутый) + ретикулоциты, стерильную пункцию с исследованием костного мозга (или трепанобиопсию), запросить санитарно-гигиеническую характеристику условий труда, выписку из амбулаторной карты о проведённых медицинских осмотрах и перенесённых заболеваниях. Лечение: прекратить контакт с бензолом, его гомологами и другими гематотоксичными ядами; назначить комплекс витаминов группы В, аскорбиновую кислоту, викасол, хлористый кальций, дицинон. Экспертиза трудоспособности: полное прекращение контакта с бензолом, его гомологами и другими гематотоксичными ядами, рациональное трудоустройство, направить на МСЭ для установления процента утраты трудоспособности.

Задача №9

Предварительный диагноз: хроническая интоксикация бензолом лёгкой степени, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, геморрагический синдром, астеновегетативный синдром, вегетативно-сенситивная полинейропатия конечностей. План обследования: 1) развёрнутый общий анализ крови + ретикулоциты, 2) трепанобиопсия с микроскопическим исследованием костного мозга, 3) провести альгезиметрию, 4) консультации гематолога и невролога, 4) запросить санитарно-гигиеническую характеристику условий труда, выписку из амбулаторной карты о проведённых медицинских осмотрах и перенесённых заболеваниях, 5) консультация профпатолога, 6)

УЗИ брюшной полости. Провести дифференциальную диагностику между хронической интоксикацией бензолом, лекарственными гемодепрессиями, апластическими анемиями, острыми и хроническими лейкозами. Экспертное решение: полное прекращение контакта с бензолом, его гомологами и другими гематотоксичными ядами, рациональное трудоустройство, направить на МСЭ для установления процента утраты трудоспособности.

Задача №10

Предварительный диагноз: острая интоксикация гемолитическим токсичным веществом лёгкой степени, возможно мышьяковистым водородом. Для уточнения диагноза необходимо запросить санитарно-гигиеническую характеристику условий труда больной К, выписку из амбулаторной карты о проведённых медицинских осмотрах и перенесённых заболеваниях. Исследовать кровь и мочу на наличие токсичных веществ (мышьяка), исследовать общий анализ мочи, кровь на билирубин, мочу на гемоглобин и гемосидерин, Общий анализ крови с ретикулоцитами и морфологическим исследованием эритроцитов, исследование осмотической резистентности эритроцитов, УЗИ селезёнки и печени, определение антител с помощью пробы Кумбса, полимеразной цепной реакции, ИФА или радиоиммунного анализа, электрофорез гемоглобина, исследование ферментов эритроцитов, исследование холодовых антител, Лечение: введение гипертонического раствора глюкозы, 4% раствора гидрокарбоната натрия, форсированный диурез с использованием маннитола, лазикса; реополиглюкин, полиглюкин, гемодез, витамины группы В, аскорбиновая кислота; в качестве антидотов применяют антарсин, меркаптид, унитиол. Экспертиза трудоспособности: если наступило полное выздоровление, то пациент может вернуться на прежнее место работы.

Задача №11

1. Анемия.
2. ЖДА.
3. Содержание сывороточного железа.
4. ОКС.
5. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Задача №12

1. Анемия.
2. ЖДА.
3. Гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз.
4. Препараты железа.
5. Ретикулоциты.

Таблица 1 а.

Основные пероральные препараты, применяемые для лечения железодефицитной анемии, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, 1 таблетке, в 1 мл кап- пель или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа сульфат + серин	Железа сульфат 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутри. Грудные дети - 10-15 капель 3 раза в сутки; дети дошкольного воз- раста - 25-35 капель 3 раза всутки; дети школьного возраста – 50 капель 3 раза в сут- ки	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Железа сульфат + серин	Железа сульфат 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во фла- коне. Для детей старше 2 лет и взрослых - 5 мл на 12 кг массы тела; дети школьного воз- раста - 5 мл 1-2 раза в сутки	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Fe ³⁺ гидрок- сид поли- мальтозат	Fe ³⁺ гидроксид по- лимальтозат 357 мг	Таблетки жевательные. Взрослым и детям старше 12 лет по 1-3 табл. В сут.	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Fe ³⁺ гидрок- сид поли- мальтозат + фолиевая кислота	Fe ³⁺ гидроксид по- лимальтозат 357 мг, фолиевая кислота 0,35 мг	Жевательные таблет- ки, 10 таблеток в бли- стере, по 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа сульфат	Железа сульфат 256,3 мг, муко- протеоза 80 мг, аскорбиновая кис- лота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 табле- ток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг в 1 таблетке

Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитратнатрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл
Железа фумарат + фолиевая кислота	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Железа сульфат 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в упаковке 30-50 шт.	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Ферлатум	Железа протеин сукциниллат 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл
Поливитамины + минералы	Железа препараты, в комбинации с поливитаминами, включающие железа сульфат 150 мг, аскорбиновую кислоту 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин 1 мг, кальция пантотенат 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
Fe ³⁺ гидроксид полимальтозат	Fe ³⁺ гидроксид полимальтозат 400 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Fe ³⁺ гидроксид полимальтозат	Fe ³⁺ гидроксид полимальтозат 200 мг	Сироп, 200 мг – 5 мл. 100 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 10 мл

Таблица 2 а.

**Некоторые современные препараты железа
для парентерального введения**

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для внутривенного введения		
Fe ³⁺ гидроксид сахарозный комплекс	Fe ³⁺ гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Fe ³⁺ гидроксид декстран	Fe ³⁺ гидроксид декстран	100 мг в 2 мл
Fe ³⁺ карбоксимальтозат	Fe ³⁺ карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл
Fe ³⁺ гидроксид олигоизомальтозат	Fe ³⁺ гидроксид олигоизомальтозат	500 мг в 5 мл

Таблица 3 а.

Основные показатели гемограммы

Показатель	Нормы
Эритроциты (RBC)	3,5- 5,5 x 10 ¹² /л
Гемоглобин	120-160 г/л
Гематокрит (HCT)	37-54 %
Ретикулоциты	0,2-1 %
Средний объем эритроцита (MCV)	80-100 fl
Среднее содержание гемоглобина (MCH)	27-34 пг/л
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	320-360 г/л
Ширина распредел.эритроцитов (станд. откл) (RDW-SD)	35-56 fl
Ширина распределения эритроцитов (коэффициент вариации). (RDW-CV)	11-16%
Микроциты	0,1 -6,8 %
Макроциты	1,3-8,8 %
Лейкоциты	4-10 x 10 ⁹ /л
Нейтрофилы (отн)	50-70 %
Лимфоциты (отн)	20-40 %
Моноциты (отн)	3-12 %
Эозинофилы (отн)	0,5-5,0 %
Базофилы (отн)	0 - 1,0 %
Незрелые гранулоциты (отн)	0 - 0,5 %
Активированные лимфоциты	0 - 5 %
Плазматические клетки	0 %
Токсическая зернистость нейтрофилов (SI)	134-163,9
Тромбоциты (PLT)	100-400 x 10 ⁹ /л
СОЭ	2-20 мм /час

Основные показатели обмена железа

Показатель	Нормы
Ферритин (мкг/л)	30-400
Сывороточное железо (мкмоль/л)	10,8-34,5
Трансферрин (мг/дл)	200-360
Насыщение трансферрина железом %	20-45
Общая железосвязывающая способность сыворотки (мкг/дл)	125-345