

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В. М. БОРИСОВ

АНЕМИИ

Методические рекомендации



Минск 2007

УДК 616.155.194 (075.8)
ББК 54.11 я 73
Б 82

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
методических рекомендаций 31.01.2007 г., протокол № 5

Р е ц е н з е н т ы: гл. гематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, д-р мед. наук Л. А. Смирнова; нач. гастроэнтерологического центра 432 Главного военного клинического медицинского центра, полк. мед. службы. П. В. Криушев

Борисов, В. М.

Б 82 Анемии : метод. рекомендации / В. М. Борисов. – Минск: БГМУ, 2007. – 35 с.

Отражены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения анемий в деятельности войскового врача и специалистов лечебных учреждений.

Предназначены для слушателей 6-го курса военно-медицинского факультета, клинических ординаторов, интернов и врачей стажеров.

УДК 616.155.194 (075.8)
ББК 54.11 я 73

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2007

ВВЕДЕНИЕ

Среди болезней органов кроветворения анемии являются наиболее распространенными патологиями. Анемии включают различные патологические состояния, общим для которых является малокровие. Они неоднородны по причинам и механизмам развития, по клиническим проявлениям, что затрудняет диагностику. В общей структуре анемий 80 % из всех их форм составляют железодефицитные (ЖДА). Уровень заболеваемости железодефицитной анемией в мире колеблется от 12 % в развитых странах до 50 % в развивающихся. В Республике Беларусь частота ЖДА составляет в различных областях от 10 до 25 % у женщин и от 3 до 6 % у мужчин. Общая заболеваемость анемиями в 2000–2001 гг. на 100 тыс. взрослого населения (18 лет и старше) составила: железодефицитными анемиями — 119,7 и 124,8; гемолитическими анемиями — 4,2 и 3,9; апластическими анемиями — 1,5 и 1,9 соответственно. Внедряемые стандарты диагностики и лечения анемий расширяют лечебно-диагностические возможности войсковой медицины, в т. ч. медицинской роты как основного центра лечебно-диагностической работы в войсках. Распространенность, дифференциально-диагностические сложности, возникающие при ведении больных с различной патологией, сопровождающиеся анемиями, вызывают широкий интерес к этой проблеме как врачей войскового звена, так и врачей-специалистов военно-лечебных учреждений.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Анемия — патологическое состояние, характеризующееся понижением концентрации гемоглобина (у мужчин менее 130 г/л, у женщин менее 120 г/л) и/или количества эритроцитов (у мужчин менее $4,0 \times 10^{12}/л$, у женщин менее $3,7 \times 10^{12}/л$) в единице объема крови, в ряде случаев, появлением патологических форм эритроцитов. Определяющим является признак снижения гемоглобина, т. к. возможны клинические ситуации, при которых такое явление отмечается при нормальном количестве эритроцитов.

Термин «анемия» без детализации не определяет конкретного заболевания, а указывает на изменение в анализах крови, т. е. анемию следует считать одним из симптомов различных патологических состояний. Необходимо отличать истинную анемию от гемодилюции в период схождения отеков, когда в кровяное русло поступает тканевая жидкость (гидремия). Истинная анемия может маскироваться сгущением крови, например, при профузных поносах, обильной рвоте, вследствие уменьшения объема плазмы, при этом количество эритроцитов в единице объема крови может определяться как нормальное или даже повышенное. В таких случаях определяют соотношение между эритроцитами и плазмой крови (в норме — 45:55). Отношение их общего объема ко всему объему крови выражается через гематокрит, среднее значение которого 0,42.

При анемиях вследствие абсолютного уменьшения массы эритроцитов либо уменьшения содержания гемоглобина в каждом отдельном эритроците ослабляется способность эритроцитов связывать, переносить и отдавать кислород, возникает их кислородное голодание, развивается характерная симптоматика, определяемая как анемический синдром.

Основы эритропоэза и физиологии эритроцита

Функциональная система крови с высокоспециализированной газо-транспортной функцией в теории кроветворения рассматривается как совокупность циркулирующих в периферической крови зрелых клеток эритроцитов и их костномозговых клеток-предшественников и обозначается как эритрон.

Кроветворение в костном мозге происходит островками, состоящими из клеток определенного вида с пролиферацией и дифференцировкой их параллельно. Вместе с механизмами регуляции клеточной продукции и разрушения эритропоэз представляет собой клеточную дифференцировку от эритробласта к эритроциту, последовательно проходя формы: проэритробласт, полихроматофильный и оксифильный нормоциты, ретикулоцит.

Синтез гемоглобина является одной из основных функций эритропоэза, начинается на стадии базофильного нормоцита и заканчивается на стадии ретикулоцита. К концу синтеза молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц: из двух α -цепей и двух β -цепей ($HbA-\alpha_2\beta_2$). В состав

каждой субъединицы входит молекула гема, являющаяся соединением протопорфирина с атомом железа. В эритропоэзе гемоглобин влияет на синтез ДНК эритроцита. При содержании гемоглобина, равного 13,5 пк в расчете на диплоидную и 27 пк на тетраплоидную клетку синтез ДНК прекращается, ядро становится маленьким, пикнотическим и выталкивается из клетки.

Для нормального функционирования эритроцита продолжительностью в 100–120 дней в ходе эритропоэза активно используются различные субстанции: аминокислоты, жирные кислоты, холестерин, гормоны (тироксин, андрогены, ИЛ-3 и др.), витамины (аскорбиновая, пантотеновая и фолиевая кислоты, пиридоксин, рибофлавин, витамин В₁₂, α-токоферол и др.), эссенциальные микроэлементы (марганец, железо, цинк, кобальт и др.).

Главной составной частью эритроцита является гемоглобин. В одном эритроците содержится 38 % Нв, а в сухом остатке — 95 %. Гемоглобин является и пигментом крови. Кроме того, в эритроците содержится полная гликолитическая ферментативная система, служащая для получения энергии для его функционирования, а так же для сохранения его объема, формы и эластичности. Эта система в результате анаэробного пути метаболизма глюкозы до молочной кислоты является источником 2,3-дифосфоглицерата, который связывается с гемоглобином и имеет важное значение в регуляции кислородного насыщения гемоглобина. Его возникновение регулируется соотношением аэробных и анаэробных процессов в тканях и увеличивается при недостаточности кислорода.

В регуляции эритропоэза в организме отчетливо продемонстрирована роль эритропоэтинстимулирующего фактора — эритропоэтина (ЭП). Эритропоэтин синтезируется в почках в обратной зависимости от их кислородного обеспечения.

Этиологические факторы

Кинетика кроветворения и кроверазрушения — важнейшие показатели качества функциональной работы системы крови. Этиологические факторы, которые приводят к нарушению кроветворения или способствуют кроверазрушению, разнообразны и включают:

- физические факторы: проникающее радиационное излучение (рентгеновское, γ- и нейтронное излучение в острой форме в поглощенной дозе, превышающей 1 Гр ± 30 % или при хроническом облучении, превышающее предельно допустимые дозы);
- химические факторы (лаки, краски, производные бензола, инсектициды, соли тяжелых металлов — свинец и т. д.);
- инфекции, вызванные вирусами цитомегалии, герпеса, гепатита и т. д.;

- лекарственные препараты (левомецетин, салициловая кислота и ее производные, анальгетики, противотуберкулезные и т. д.);
- однообразное обедненное питание, ведущее к дефициту гемопоэтических факторов (железо, витамин В₁₂, фолиевая кислота);
- генетические нарушения эритропоэза, наследуемые по аутосомно-доминантному или рецессивному (реже) типам наследований;
- физические и психические травмы.

Помимо этиологических факторов, являющихся первопричиной развития анемий, большое значение имеет развитие патологических состояний, влияющих на гемопоэз. Так, в развитии гемолитических, а также апластических анемий, частым фоном являются лимфопролиферативные, инфекционные заболевания, болезни соединительной ткани, иммунодефицитные синдромы, злокачественные новообразования и другие.

Патогенез

Патогенез развития анемий сложен из-за многообразия причин и механизмов уменьшения содержания эритроцитов и уровня гемоглобина. Вместе с тем, независимо от наследственных нарушений или приобретенных факторов, ведущих к преобладанию процессов кроверазрушения над процессами кроветворения, в основе патогенеза анемий лежат два основных механизма:

1. Повышенное разрушение (гемолиз) эритроцитов.
2. Недостаточная продукция эритроцитов вследствие дефицита важнейших гемопоэтических факторов, а также неэффективного эритропоэза или угнетения костномозговой функции.

Гемическая форма гипоксии тканей ведет к поступлению в кровь недоокисленных продуктов обмена веществ. Они воздействуют на координацию функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем и эритрона. Наиболее ярко выражены изменения при острой кровопотере. Развитие анемии от кровопотери проходит 3 фазы:

- острой сосудистой недостаточности вследствие потери и уменьшения массы циркулирующей крови;
- восполнения объема крови за счет тканевой жидкости;
- регенерации форменных элементов крови благодаря стимуляции функции кроветворных органов.

При медленном развитии анемий в их патогенезе важное значение приобретают следующие механизмы:

- снижение сродства гемоглобина к кислороду;
- увеличение выхода кислорода в ткани;
- увеличение минутного объема и снижение ОПС;
- гипоксия тканей, дистрофические процессы.

Как следствие, появляются тканевая и органная гипоксия, нарушение метаболических и репаративных процессов в коже, ее придатках, слизистых оболочках, снижение иммунологической реактивности организма.

Классификация

Предприняты многочисленные попытки классифицировать анемию, исходя из различных принципов и признаков (патофизиологических, морфологических, феррокинетических и т. д.).

В Республике Беларусь с 2002 г. активно используется международный классификатор болезней (МКБ-10), в котором анемию систематизированы в классе III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм».

Анемии, связанные с питанием:

- D50 — железодефицитная анемия;
- D51 — витамин-В₁₂-дефицитная анемия;
- D52 — фолиеводефицитная анемия;
- D53 — другие анемии, связанные с питанием.

Анемии вследствие ферментных нарушений:

- D55 — анемия вследствие ферментных нарушений;
- D56 — талассемия;
- D57 — серповидно-клеточные нарушения;
- D58 — другие наследственные гемолитические анемии;
- D59 — приобретенная гемолитическая анемия.

Апластические и другие анемии:

- D60 — приобретенная чистая красноклеточная аплазия (эритробластопения);
- D61 — другие апластические анемии;
- D62 — острая постгеморрагическая анемия;
- D63* — анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках;
- D64 — другие анемии.

Патогенетическая классификация анемий включает следующие группы:

1. Анемии вследствие нарушения синтеза гемоглобина и обмена железа:

- талассемия;
- сидеробластная;
- при хронических заболеваниях.

2. Анемии вследствие нарушения синтеза ДНК:

- пернициозная и другие В₁₂-дефицитные анемии;
- фолиеводефицитная.

3. Прочие патогенетические механизмы:

– апластическая, гипопластическая анемии; нарушения, характеризующиеся клеточной инфильтрацией костного мозга (миелофтизные анемии);

– гиперрегенераторные анемии: постгеморрагическая острая, гемолитическая.

Классификация анемий по морфологии эритроцитов:

1. Нормоцитарные — объем эритроцитов 80–98 (100) мкм³, диаметр — 7,2–7,5 мкм.

2. Микроцитарные — объем эритроцитов менее 80 мкм³, диаметр — менее 6,5 мкм.

3. Макроцитарные — объем эритроцитов более 98 (100) мкм³, диаметр — более 8,0 мкм.

Классификация анемий по состоянию гемопоэза:

1. Гиперрегенераторная.

2. Гипо-(а)регенераторная.

Состояние гемопоэза определяют по количеству ретикулоцитов в периферической крови (норма — 0,5–1,2 %) или ретикулоцитарному индексу, а также по исследованию мазка стернального пунктата.

Наиболее активно используется патогенетическая классификация, однако, механизмы развития анемий изучены еще недостаточно. Поэтому дифференциальный диагноз анемий основывается на результатах клинического синтеза существующих классификаций.

Оценка клинических и лабораторных исследований

Несмотря на большое число анемий, развитие их симптомов зависит от воздействия трех факторов:

1. Причина (первичное заболевание).

2. Степень и скорость уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК).

3. Уровень снижения кислородтранспортной функции (КТФ) крови.

При значительной степени анемии или быстром ее развитии наступают выраженные нарушения, связанные в первую очередь с гипоксией, которая отражается на функциях центральной нервной и сердечно-сосудистой систем (ЦНС и ССС); проявляется утомляемостью, слабостью, головокружением, одышкой, тахикардией и другими клиническими признаками, определяющими анемический синдром. Развитие симптомов при постгеморрагической анемии связано с величиной кровопотери, временем, прошедшим с момента заболевания (травмы) или скоростью потери крови. При медленной кровопотере (в течение нескольких дней) даже потеря 75 % циркулирующей крови не приводит к смерти. Быстрая потеря 25 % массы крови приводит к состоянию опасного шока, а внезапная потеря 50 % всей крови несовместима с жизнью.

Само снижение уровня гемоглобина не всегда отражает тяжесть состояния больного. При медленном развитии анемии, которое часто наблюдается при внутренних болезнях, нарушения общего состояния могут отсутствовать из-за физиологических компенсаторных реакций, включающих:

1. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости кровотока, объема циркулирующей плазмы, сердечного выброса, размеров сердца, легочной вентиляции, утилизации кислорода, уровня 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах (облегчает разгрузку кислорода в тканях и сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо).

2. Уменьшение времени циркуляции крови, вязкости крови, периферического сопротивления, ОЦК, артериовенозной разницы по кислороду, сродства гемоглобина к кислороду.

При этом адаптационные возможности настолько высоки, что у больных с уменьшением содержания гематокрита до 25–30 % и гемоглобина до 60 г/л могут отсутствовать нарушения общего состояния, клиническая симптоматика будет определяться поздно — при снижении гемоглобина до 30–50 г/л. В таких клинических ситуациях тяжесть состояния определяют данные лабораторного исследования периферии крови по уровню снижения гемоглобина:

- 120–90 г/л — легкая степень;
- < 90–70 г/л — средняя степень;
- < 70 г/л — тяжелая степень.

Помимо общих для всех анемий симптомов, каждая форма имеет свои специфические признаки (дефицит железа при железodefицитных анемиях, желтуха при гемолитических, геморрагии и инфекционные осложнения при апластических анемиях).

Анемии выявляются при плановых лабораторных исследованиях периферии крови (ПК), а также:

- при обращении больного с жалобами на субъективные проявления малокровия;
- при наличии признаков обострения другого заболевания, обусловленного анемическим синдромом: стенокардия, появление или усиление признаков сердечной недостаточности, симптоматика церебральной ишемии.

Анемия выявляется и как сопутствующий синдром при ряде заболеваний и состояний.

Процесс диагностического поиска у больного с выявленной анемией предусматривает последовательность следующих этапов:

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

С установлением анемии проводится диагностический поиск основного механизма, обуславливающего снижение уровня гемоглобина. Значение

придается лабораторным исследованиям периферии крови: гемоглобин, количество эритроцитов и изменения их размеров и формы, цветовой показатель или среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН — N 27–35 пг), определяемое современным анализатором или расчетным методом; а также ретикулоциты, которые отражают эритропоэтическую функцию костного мозга. Микроскопическое исследование периферической крови при наследственных гемолитических анемиях показывает характерные изменения формы эритроцитов (сфероциты, овалоциты, стоматоциты, акантоциты, мишеневидные и серповидные эритроциты и другие). Биохимические исследования при анемиях включают:

а) при сниженном цветовом показателе ($\leq 0,8$) — исследование феррокинетики (сывороточное железо (СЖ), железосвязывающая способность сыворотки, ферритин в сыворотке), что позволяет провести дифференциальную диагностику ЖДА, анемий хронических заболеваний (АХЗ) (инфекции, опухоли и т. д.) и талассемий (Т) (рис. 1);

б) выявленном ретикулоцитозе (2 % и более) — СЖ, билирубин, АЛАТ, АСАТ.

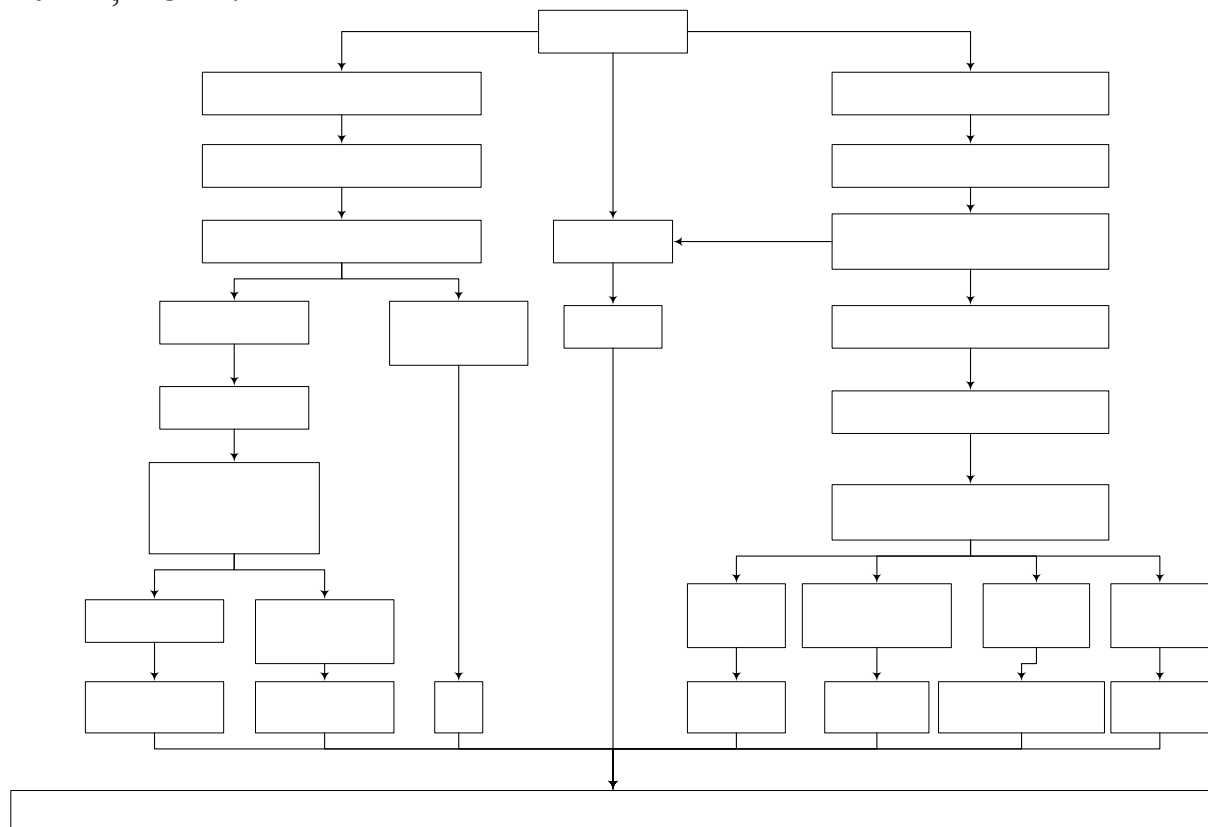


Рис. 1. Алгоритм лабораторных исследований в дифференциальной диагностике анемий

Высокую диагностическую ценность имеют тесты на выявление аутоиммунного гемолиза — реакция Кумбса (прямая и непрямая), проба Хема и др. При выявленном гемолизе эритроцитов с целью дифференциального

диагноза определяется их осмотическая резистентность. В норме гемолиз начинается при 0,44 % раствора NaCl (min резистентность — 0,46–0,42 %). Полный гемолиз наступает при 0,32 % (max резистентность — 0,34–0,30 %). Снижение резистентности с начальным гемолизом от 0,50 до 0,70 % отмечается при наследственном сфероцитозе и аутоиммунных гемолитических анемиях. Повышение резистентности с полным гемолизом при 0,30 % и менее — при талассемии.

При анемиях, в случаях подозрения на миелопролиферативные процессы в ранних стадиях, проводится цитологическое исследование стернального пунктата с целью оценки состояния гемопоэза и исключения неопластических заболеваний. Следует учитывать то, что терапевтические вмешательства до начала этого исследования могут изменить морфологию костного мозга. Так, введение даже однократно суточной дозы витамина В₁₂ переводит мегалобластический тип кроветворения в нормальный.

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия — заболевание, обусловленное нарушением гемоглинообразования в результате дефицита железа в организме. Основным патогенетическим механизмом развития ЖДА является недостаток в организме железа — основного строительного материала для построения молекул гемоглобина, в частности, их железосодержащей части — гема.

Этиологические факторы ЖДА

1. Повышенные потери железа, важнейшими из которых являются хронические кровопотери различной локализации (с 10 мл крови организм теряет 5 мг железа).

2. Нарушение всасывания железа (энтериты различного генеза, синдром недостаточности всасывания, резекции тонкой кишки, резекция желудка с выключением 12-перстной кишки).

3. Повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост и пубертатный период).

4. Нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза).

5. Алиментарная недостаточность.

Патогенез ЖДА

В норме железо, поступившее в желудок алиментарным путем, подвергается ионизации и образует в желудочном соке крупномолекулярные комплексные соединения. В просвете кишечника происходит расщепление крупномолекулярных и образование низкомолекулярных комплексов, наличие которых обязательно для всасывания железа. Оно всасывается в двухвалентной форме в 12-перстной и, главным образом, в верхнем отделе тонкой кишки. Основным фактором, регулирующим всасывание железа, является потребность в нем организма. Всасывание железа происходит в

два этапа: поглощение железа клетками слизистой оболочки и последующая его транспортировка из клеток в плазму.

Поступившее в плазму железо соединяется с белком глобулиновой фракции — трансферинном (сидерофиллином). Коэффициент насыщения трансферина характеризует общую железосвязывающую способность плазмы. В норме трансферин насыщен только на 30 %. Остальная его часть представляет свободный ненасыщенный белок и характеризует латентную железосвязывающую способность трансферина связывать железо при соответствующих нуждах организма. 80 % сывороточного железа идет на нужды эритропоэза для синтеза гемоглобина.

Независимо от причины развития анемии изначально уменьшаются запасы железа, представленные гемосидерином в костном мозге и печени, других фондах негемового железа. Поэтому ЖДА предшествует латентный дефицит железа — состояние, обусловленное снижением уровня железа в организме на фоне нормального содержания гемоглобина.

Вследствие дефицита железа в организме развивается снижение активности многих ферментов:

- гемсодержащих ферментов (цитохромоксидаза);
- ферментов для активации которых необходимо железо (сукцинат-дегидрогеназа);
- пероксидазы и цитохромоксидазы в нейтрофилах;
- в мышцах α -глицерофосфатоксидазы — резкая мышечная слабость.

Дефицит железа клинически проявляется характерной симптоматикой — сидеропеническим синдромом.

Диагностика дефицита железа

Клиническая картина дефицита железа протекает без гематологических признаков, но, вместе с тем, напоминает таковую при ЖДА, хотя менее выражена, частота различных симптомов встречается реже и чаще всего выявляется активно или является случайной находкой, особенно у больных, часто болеющих респираторными заболеваниями.

Верификация скрытого дефицита железа (СДЖ) проводится на основании комплексной оценки выявленных у больных жалоб, анамнестических указаний, клинических проявлений, показателей периферической крови и обмена железа, а также результатов других специальных исследований.

Жалобы больных с дефицитом железа сводятся к слабости, быстрой утомляемости, головным болям, головокружениям, одышке и сердцебиениям при физической нагрузке, понижению аппетита.

У преимущественной части лиц с дефицитом железа в анамнезе заболевания имеют место кровопотери (большие, либо незначительные, но продолжительные). У женщин в патогенезе железodefицитных анемий и железodefицитных состояний ведущее значение имеют генитальные кровопотери (обильные, иногда незначительные, но продолжительные месяч-

ные, маточные кровотечения различного происхождения), у мужчин — кровопотери из желудочно-кишечного тракта.

К дефициту железа ведут также все другие виды кровопотерь (почечные, легочные, носовые и др.), гемоглобинурии, наблюдаемые при болезни Маркиафавы–Микели и гемолизиновой форме аутоиммунных гемолитических анемий.

Из анемнестических данных, больные с дефицитом железа указывают также на перенесенные резекции желудка и тонкой кишки, хронические энтериты, соблюдение диет, ограниченно содержащих мясо, фрукты и некоторые другие продукты, богатые железом или способствующие его лучшему всасыванию в организм из пищи. Порою у больных с дефицитом железа выявляется сочетание нескольких факторов, обуславливающих развитие данного процесса.

Основными клиническими признаками дефицита железа являются сухость и бледность кожных покровов, слизистых, поперечная или продольная исчерченность и ломкость ногтей, их ложкообразное изменение (койлонихия), выпадение волос, сглаженность сосочков языка (в тяжелых случаях развитие полированного языка — гюнтеровского глоссита), образование заедов в углах рта (ангулярный стоматит) и трещин на кончиках пальцев кистей и стоп.

У пациентов с дефицитом железа часто наблюдаются сердцебиения, боли в области сердца, обмороки и гипотония. Аускультативно определяется приглушение I тона, систолический шум на верхушке сердца и легочной артерии. На электрокардиограмме выявляются низкий вольтаж зубцов, уплощение зубцов Р и Т, деформация комплекса *QRS*, синусовая тахикардия и аритмия.

Наличие у больных с дефицитом железа быстрой утомляемости, сонливости и понижения способности к сосредоточению внимания указывает на вовлеченность в патологический процесс и нервной системы.

Критерии диагностики скрытого (латентного) дефицита железа

1. Имеются клинические признаки сидеропенического синдрома при нормальном содержании гемоглобина и эритроцитов (нижний уровень). Содержание сывороточного железа снижено. Нормальный уровень сывороточного железа при исследовании по методу Генри с батофенантролином у мужчин — 13–30 мкмоль/л, у женщин — 11,5–25 мкмоль/л. При исследовании с использованием ферразина у мужчин — 9–28 мкмоль/л, у женщин — 7–27 мкмоль/л.

2. Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) повышена. В норме составляет у мужчин и женщин 44,8–70 мкмоль/л.

3. Снижен процент насыщения трансферина железом. В норме у мужчин и женщин — 25–40 %.

4. Снижение содержания ферритина < 20 нг/мл (норма у мужчин — 40–300 нг/мл; у женщин — 20–150 нг/мл).

С прогрессированием дефицита железа отмечается декомпенсация гемопоза со снижением гематокрита, гемоглобина, эритроцитов, микроцитоз, анизоцитоз и развивается железодефицитная анемия.

Клиника ЖДА

Железодефицитная анемия включает 2 синдрома:

1. Общеанемический синдром — частично зависит от уровня железа и характеризуется слабостью, головокружением, обмороками, сердцебиением, одышкой.

2. Сидеропенический синдром характеризуется различной степенью выраженности: сухостью и атрофией кожи, ломкостью ногтей и волос, выпадением волос, ангулярным стоматитом, глосситом, койлонихией. Характерны извращение вкуса и запаха (поедание глины, мела), мышечная гипотония (снижение силы сфинктеров и др. мускулатуры, т. е. императивные позывы на мочеиспускание, ночной энурез у детей, дисфагия), пристрастие к запаху бензина, керосина, извести и т. д., влечение к употреблению льда, атрофический гастрит, ахлоргидрия, отеки на голенях, стопах, границы сердца смещены влево, приглушение I тона, снижение аппетита, резкая слабость.

Диагностика ЖДА

Несмотря на многообразие причин, вызывающих ЖДА, сложность механизмов ее развития, дифференциальная диагностика этой анемии наиболее проста.

Важное диагностическое значение при ЖДА имеют гематологические показатели. Для этой формы анемии характерны: снижение концентрации гемоглобина в крови и эритроцитах, гематокрита и цветового показателя, а также наличие микроцитоза. У больных ЖДА выявляются нормальное или умеренно сниженное содержание лейкоцитов, нормальное количество тромбоцитов, либо тенденция к тромбоцитозу и снижение содержания Нв, сочетающееся с уменьшением среднего объема эритроцитов. При постгеморрагических анемиях обнаруживается умеренный ретикулоцитоз.

При выявлении анемического и сидеропенического синдрома проводится целенаправленное лабораторное исследование периферии крови.

Основные лабораторные критерии ЖДА:

1. Низкий цветовой показатель (норма 0,85–1,05).
2. Гипохромия эритроцитов, микроцитоз.
3. Снижение уровня сывороточного железа (норма мужчины — 8,8–28,6 мкм/л, женщины — 7,2–26,8 мкм/л).
4. Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки.
5. Снижение содержания ферритина в сыворотке < 20 нг/мл.

Когда диагноз железодефицитной анемии доказан, выявляется причина ее развития (первичное заболевание).

Проводится инструментальное исследование для исключения источников хронического кровотечения, уточнения состояния желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ), щитовидной железы (ЩЖ), почек и других органов с целью установления причины анемии.

Наиболее частыми причинами ЖДА у женщин являются физиологические кровопотери, у мужчин — кровопотери из ЖКТ. Для выявления кровопотери из ЖКТ используют различные методы. Если это кровопотери из нижних отделов толстой кишки, из прямой кишки, например, связанные с кровотечением из геморроидального узла, то алая кровь видна при потере 1–2 мл крови. Если у больного кровотечение из верхних отделов ЖКТ, то диагностика такого кровотечения более сложна. Мелена, черный жидкий кал появляются лишь при очень значительном кровотечении, когда количество крови в кале за сутки превышает 150 мл. Существует ряд стандартных тестов, выявляющих сравнительно небольшое количество крови в кале. Издавна широко используется реакция с бензидином в модификации Грегерсена. Чувствительная реакция Грегерсена нередко дает неспецифические результаты за счет гема, содержащегося в мясе. Она выявляет кровопотерю, превышающую 15 мл в сутки.

Если не удастся выявить причину железодефицитной анемии, то следует исключить нарушение кишечного всасывания железа у больных с тяжелыми формами хронического энтерита или после резекции большого участка тонкой кишки.

Дифференциальная диагностика ЖДА

Проводится:

- с анемиями хронических заболеваний;
- талассемией.

Принципы лечения ЖДА

Важно выявить и, по возможности, установить причину дефицита железа (оперативное лечение опухоли желудка, кишечника, печени, лечение энтерита, алиментарной недостаточности и т. д.). Для успешного лечения ЖДА должны быть использованы только лекарственные формы железа. Восполнить необходимое его количество путем поступления из пищи даже теоретически невозможно из-за ограничения его всасывания. Из лекарственных источников у больных с ЖДА всасывание железа увеличивается как минимум в 10 раз по сравнению с всасыванием из пищи, т. е. составляет 20–25 мг/сут. При таком уровне всасывания повышение содержания гемоглобина происходит примерно на 1 % в день.

Большинство ионных препаратов представлены железом в виде двухвалентной формы, которое легко доступно для всасывания в ЖКТ и быстро проникает в кровь. Но недостатком этих препаратов является то, что они могут вызывать побочные явления и осложнения (диспепсические явления, металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, редко могут наблюдаться некротические изменения слизистой оболочки кишечника и др.). Это может служить препятствием для продолжения приема указан-

ных препаратов *per os* и диктовать необходимость назначения железосодержащих средств для парентерального введения.

Из неионовых препаратов заслуживает внимание мальтофер, обладающий высокой эффективностью в лечении дефицита железа при одновременном отсутствии побочных явлений и осложнений.

Препараты, содержащие сульфат железа, имеют преимущество перед другими ферросодержащими медикаментами, т. к. железо из них в большом проценте всасывается в кишечнике (более 10 %), эти лекарственные средства обладают меньшей токсичностью и реже вызывают побочные явления.

Для лечения ЖДА оптимальная доза составляет 180 мг Fe^{2+} в сутки.

Суточную дозу принимают дробно в 2–3 приема. Обычно длительность курса лечения зависит от степени истощения запасов железа, но, как правило, она составляет не менее 1,5–2 месяцев, иногда 4–6 месяцев для восполнения запасов железа.

Этапы восстановления уровня железа в крови

1. Купирование анемии: через 12–18 недель происходит полное восстановление содержания эритроцитов и гемоглобина.
2. Восстановление запасных фондов железа — 5–6 месяцев необходимо принимать половинную дозу препаратов.
3. Профилактический период — каждый месяц по 7 дней необходимо принимать препараты (только для женщин).

Анемии хронических заболеваний

Анемии хронических заболеваний (АХЗ), характеризующиеся гипохромией, могут представлять трудности в плане дифференциальной диагностики с ЖДА.

Наиболее частыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, при которых возникают анемии, являются активный туберкулез различных локализаций, инфекционный эндокардит, нагноительные заболевания (абсцессы брюшной полости, легких, почек и др.), инфекции мочевыводящих путей, холангит. Вторая группа АХЗ включает анемии при системных заболеваниях: ревматоидный артрит и инфекционные артриты с высокой активностью, СКВ, болезнь Крона и др. Третья группа включает анемии при злокачественных новообразованиях почек, кишечника, лимфомах печени, т. е. опухолях различной локализации при отсутствии хронических и острых кровопотерь.

При всем многообразии патогенетических механизмов анемий в ситуациях с хроническими заболеваниями одним из основных считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. В этих случаях железо депонируется в клетках этой системы без вторичного его высвобождения. Для АХЗ характерна по-

стоянная гипосидеремия при отсутствии дефицита железа в организме. Отмечается недостаточная эритропоэтическая активность костного мозга под влиянием бактериальных эндотоксинов, цитокинов и т. д.

Критерии АХЗ

- нормохромный или умеренно гипохромный характер анемии;
- нормальное или умеренное снижение содержания сывороточного железа;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- повышение содержания ферритина в сыворотке;
- повышение количества сидеробластов в костном мозге;
- клиничко-лабораторные признаки активного процесса (воспалительного, опухолевого).

В диагностике анемий хронических заболеваний большое значение имеет оценка клинической симптоматики заболевания, а также, наряду с гипосидеремией, нормальным или повышенным содержанием резервов железа, важное значение имеют другие лабораторные тесты: наличие гиперфибриногенемии, увеличение содержания α_2 -глобулина, γ -глобулина, С-реактивного протеина.

Лечение анемии при хронических заболеваниях заключается в купировании обострений и проведении симптоматической терапии. При ХПН хороший эффект лечения анемии отмечается при применении эритропоэтина. Назначение препаратов железа, цианкобаламина в этих ситуациях обычно неэффективно и лишь затягивает своевременное выявление основной причины анемии и соответствующую терапию.

В₁₂-дефицитная анемия

В₁₂-дефицитная анемия — это заболевание, обусловленное истощением запасов витамина В₁₂ в организме из-за его недостаточного поступления или невозможности утилизации. При дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, метаболизм которых взаимосвязан, замедляется образование нуклеопротеидов (пуриновых оснований), нарушается синтез ДНК и РНК, нарушается синхронность созревания и гемоглобинизации эритроцитов, что приводит к образованию патологических мегалобластов и мегалоцитов. Неполноценное мегалобластическое кроветворение характеризуется продукцией эритроцитов с укороченной продолжительностью жизни и неспособностью костного мозга к усилению эффективного эритропоэза. При дефиците витамина В₁₂ нарушается метаболизм жирных кислот с образованием метилмалоновой кислоты. Она, будучи нейротоксичной, при избыточном накоплении поражает заднебоковые столбы спинного мозга и способствует развитию фуникулярного миелоза. Основными проявлениями заболевания является резкое нарушение гемопоэза с развитием гиперхром-

ной (макроцитарной) анемии, нейтропении, тромбоцитопении, а также нарушение функции нервной системы.

Этиологические факторы В₁₂-дефицитной анемии

1. Недостаточное поступление витамина В₁₂ в организм (его дефицит в продуктах питания, нерациональное несбалансированное питание).

2. Отсутствие или снижение депо витамина В₁₂.

3. Нарушение выработки внутреннего фактора Касла (ВФ) в результате заболеваний желудка (атрофия желез фундального отдела желудка, рак желудка, операции на желудке) или образование антиВФ-антител и АТ к париетальным клеткам дна желудка.

4. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в тонком кишечнике (заболевания кишечника — спру, терминальный илеит, дивертикулез, кишечные свищи, опухоли, операции на тонком кишечнике).

5. Повышенный конкурентный расход и нарушение утилизации в костном мозге (паразитирование ленточных червей, дисбактериоз, заболевания печени — гепатит, цирроз, гемобластозы — острый лейкоз, эритромиелоз, остеомиелофиброз).

6. Прием лекарственных препаратов (цитостатики, противосудорожные препараты, бисептол и др.).

Клиника В₁₂-дефицитной анемии

Болезнь начинается обычно незаметно, чаще в возрасте около 40 лет. Заболевание характеризуется комплексом симптомов поражения кроветворной системы, пищеварительного тракта и нервной системы и включает ряд синдромов:

– анемический синдром: слабость, вялость, потеря аппетита, бледность кожи и слизистых с иктеричным оттенком, утомляемость, систолический шум, головная боль и др.);

– неврологический синдром (раздражительность, анорексия, беспокойство, плохой сон, атаксия, парестезия, гипорефлексия, появление рефлексов Бабинского, развитие клональных судорог);

– субфебрилитет, асептическая лихорадка;

– сглаженность и атрофия сосочков языка (глоссит Гюнтера у 25 % больных). Язык имеет малиновую окраску;

– атрофические стоматиты;

– диспептические расстройства (тошнота, рвота, понос, запоры и др.);

– геморрагический синдром (мелкоточечная сыпь на коже и слизистых оболочках, кровотечение из носа, десен) при тяжелой выраженности анемии. Незначительное увеличение селезенки, которая пальпируется на 1–2 см ниже края реберной дуги;

– желтуха — увеличивается количество непрямого билирубина вследствие повышенного распада эритроцитов в селезенке.

Анемический синдром примерно у 80 % больных сочетается с изменениями в нервной системе. В самых легких случаях больные жалуются на

онемение, покалывание в конечностях, нарушение чувствительности, болевые ощущения в кончиках пальцев. В более тяжелых случаях наблюдаются нарушения походки, отсутствие сухожильных рефлексов, параплегия. Могут развиваться нарушения функции мочевого пузыря, прямой кишки. Кроме того, возможны галлюцинации, депрессии или маниакальные состояния.

Диагностика В₁₂-дефицитной анемии

Клиническая картина подтверждается лабораторным исследованием в 2 этапа:

1. Исследование периферической крови.

Критериями В₁₂-дефицитной анемии являются:

- высокий цветовой показатель;
- макроцитоз, мегалоцитоз;
- эритроциты с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кэбота);
- ретикулоцитопения;
- гиперсегментация нейтрофилов;
- лейкопения, нейтропения;
- тромбоцитопения.

2. Стернальная пункция и исследование стернального пунктата, при котором определяется мегалобластический тип кроветворения (большое количество промегалобластов, базофильных и полихроматофильных мегалобластов, гигантские метамиелоциты и полисегментированные нейтрофилы).

Устанавливается этиологический фактор мегалобластной анемии, т. е. проводится лабораторное и инструментальное исследование с целью выявления причины заболевания.

Дифференциальная диагностика В₁₂-дефицитной анемии

Проводится со следующими заболеваниями:

- гемолитические анемии;
- фолиеводефицитная анемия;
- миелодиспластический синдром;
- апластическая анемия;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- гипопластические и алейкемические типы острых лейкозов;
- метастазы рака в костный мозг.

Принципы лечения В₁₂-дефицитной анемии

При установлении конкретного фактора дефицита витамина В₁₂ обязательно проводится этиотропное лечение: дегельминтизация, оперативное лечение опухолей желудка, кишечника, лечение заболеваний ЖКТ и т. д.

Патогенетическое лечение заключается в парентеральном введении витамина В₁₂ (цианкобаламина). В зависимости от исходных показателей красной крови его назначают по 200–500 мкг до начала гематологической ремиссии, затем дозу препарата можно уменьшить или вводить через день. Первым признаком ремиссии является резкое повышение ретикулоцитов —

ретикулоцитарный криз. При достижении нормализации показателей гемограммы больным назначают витамин В₁₂ в поддерживающих дозах — 100–200 мкг 2–4 раза в месяц, т. е. создается депо витамина В₁₂ на 2–5 лет.

Фолиеводефицитная анемия

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) — это заболевание, обусловленное истощением запасов фолиевой кислоты в организме, следствием чего является нарушение синтеза ДНК в клетках. Основное проявление заболевания — гиперхромная (макроцитарная) анемия.

Этиологические факторы ФДА

1. Недостаточное поступление фолиевой кислоты (ФК) с пищей у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркоманов, у малообеспеченных, престарелых людей, которые употребляют в пищу дешевые консервированные продукты.

2. Хронические функциональные или органические заболевания ЖКТ с нарушением всасывания фолиевой кислоты в тонкой (особенно тощей) кишке.

3. Повышенное потребление ФК при различных заболеваниях: гемолитической анемии, лимфомы, карциномы, туберкулез, болезнь Крона и т. д.

4. Применение лекарственных препаратов, обладающих токсичным действием на активность и уровень ФК (хлоридин, бактрин, цитостатики).

Клиника ФДА

Жалобы связаны с наличием анемии (слабость, вялость, потеря аппетита, утомляемость, головная боль и др.). При осмотре — бледность кожи и слизистых оболочек с легкой иктеричностью склер, геморрагический синдром. Анемия имеет ряд общих черт с клинической картиной В₁₂-дефицитной анемией. Однако у этих больных не бывает глоссита, фуникулярного миелоза, ахилии. Вместе с тем, могут быть очень ярко выражены психические расстройства.

Диагностика ФДА

Подозрение на дефицит фолиевой кислоты возникает при выявлении в гемограмме гиперхромной (макроцитарной) анемии с нормальным или низким количеством ретикулоцитов при отсутствии изменений в количестве гранулоцитов и тромбоцитов. Выявление характерной картины мегалобластного кроветворения позволяет с 50 % вероятностью говорить о дефиците ФК. Решающий метод диагностики — определение ФК в эритроцитах. В норме ее содержание колеблется от 100 до 450 нг/л. При ФДА содержание ФК в эритроцитах снижается.

Дифференциальная диагностика ФДА

1. В первую очередь проводится с В₁₂-дефицитной анемией, затем — с гемолитическими анемиями, миелодиспластическим синдромом (МДС).

2. При окраске мазков костного мозга олизариновым красителем при дефиците витамина В₁₂ мегалобласты окрашиваются в фиолетово-розовый цвет, а при дефиците фолиевой кислоты — мегалобласты окрашиваются в оранжево-желтый цвет.

3. В ряде случаев с диагностической целью прибегают к назначению *ex juvantibus* цианкобаламина и фолиевой кислоты поочередно. Сочетание дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты встречается крайне редко. Одновременное назначение этих витаминов является ошибкой в связи с тем, что фолиевая кислота при этом может резко усилить неврологическую симптоматику.

Принципы лечения ФДА

Используют препараты фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/сут.

Длительность курса определяется сроком нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов в крови.

Гемолитические анемии

Это группа заболеваний, имеющих общую особенность патогенеза: уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина вследствие укорочения жизни эритроцитов. При этом способность костного мозга реагировать на анемические стимулы не изменена.

Гемолитические анемии (ГА) разделяют на наследственные (обусловленные дефектами структуры и функции эритроцитов) и приобретенные (при которых разрушение эритроцитов наступает под влиянием факторов окружающей среды).

Из наследственных гемолитических анемий в Беларуси наиболее часто встречается наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара).

Приобретенные гемолитические анемии подразделяют на изоиммунные, гетероиммунные (гаптенные), аутоиммунные. Примерами изоиммунной гемолитической анемии являются: гемолитическая болезнь плода и новорожденного при несовместимости матери и плода по одному из эритроцитарных антигенов, чаще это антигены системы резус, АВО; острая гемолитическая анемия при посттрансфузионных осложнениях, обусловленных несовместимыми по АВО, резус переливаниями эритроцитной массы.

Гетероиммунные (гаптенные) гемолитические анемии обусловлены чаще всего фиксацией на поверхности эритроцита гаптена, в роли которого может выступать какой-либо лекарственный препарат или его фрагмент, вирус, изредка гаптены растительного происхождения.

В практической деятельности чаще встречаются аутоиммунные гемолитические анемии (симптоматические и идиопатические). Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии возникают на фоне лимфо-пролиферативных заболеваний (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и др.), системных васкулитов (системная красная волчанка, ревма-

тоидный артрит), хронического активного гепатита, некоторых инфекций, в частности, вирусных; при приеме ряда медикаментов. Аутоиммунные гемолитические анемии могут быть спровоцированы многими инфекционными болезнями (корь, краснуха, эпидемический паротит, ангина и пр.), что представляет особый интерес для дифференциальной диагностики. Общим является появление желтухи гемолитического характера на фоне инфекционных болезней, которым она несвойственна. Если причина аутоиммунного гемолиза не выявляется, то аутоиммунная гемолитическая анемия рассматривается как идиопатическая, возникающая не как следствие или симптом какого-либо заболевания, а как единственное самостоятельное проявление болезни. К приобретенным гемолитическим анемиям относятся болезнь Маркиафавы (перманентный внутрисосудистый гемолиз), микроангиопатические гемолитические анемии (гемолиз вследствие ДВС-синдрома на фоне различных заболеваний), механический гемолиз при протезированных сосудах и клапанах сердца, маршевой гемоглобинурии, гемолитические анемии при воздействии различных токсических веществ (уксусная кислота, мышьяк и др.).

Все гемолитические процессы патогенетически, в зависимости от места распада эритроцитов, делятся на 2 вида: внутрисосудистые и внутриклеточные. Активность гемолитического процесса прямо пропорциональна концентрации антител на поверхности эритроцита, выраженности дефицита и активности компонента эритроцитарной мембраны и фермента, дефекта структуры и синтеза гема, белка глобина. Степень гемолиза зависит от активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Внутриорганный гемолиз характерен для наследственных мембранопатий, аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА) с неполными тепловыми и полными холодowymi агглютинами в тканевых макрофагах и проявляется гепатоспленомегалией, гипербилирубинемией. Внутрисосудистый гемолиз развивается при гемолитических формах АИГА, гетероиммунных ГА, маршевой гемоглобинурии, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, при несовместимых гемотрансфузиях. Характеристикой этого вида гемолиза является гемоглобинемия.

Во всех случаях установление гемолитической анемии проводится дифференциальный диагноз желтух с учетом патогенетического механизма. Гемолитические анемии протекают с надпеченочной желтухой.

Наследственный микросфероцитоз (НМС) (болезнь Минковского–Шоффара)

Заболевание, связанное с генетически детерминированным дефектом белков мембраны эритроцитов, вследствие чего нарушается проницаемость мембраны эритроцитов и внутрь клетки поступает избыточное количество натрия. Это приводит к избыточному накоплению в эритроцитах воды, их набуханию, изменению формы (с двояковогнутой на сфериче-

скую) и нарушению способности изменять формы при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла.

Т. к. деформированные эритроциты не могут проходить через селезеночные синусы, то уже при рождении у ребенка увеличена селезенка и печень. Бывают и висцеральные аномалии (башенный череп, зубы веером, готическое нёбо, микрофтальмия, короткие кости и пальцы). В психическом плане эти больные полноценны, но они слабо успевают вследствие постоянной гипоксии мозга. Очень рано развивается желчекаменная болезнь, трофические язвы голеней. Редко наблюдается и приобретенный микросфероцитоз (при длительно существующей железодефицитной анемии, свинцовой интоксикации, аутоиммунной гемолитической анемии).

Клиническая картина включает желтуху, увеличение печени, селезенки, проявления желчекаменной болезни, признаки нарушения микроциркуляции.

Диагностика НМС

Подозрение на гемолитическую природу заболевания возникает при анализе гемограммы.

Характерно в крови: ретикулоцитоз (прямо коррелирует со степенью выраженности анемии), изменение осмотической резистентности эритроцитов, повышение концентрации уробилината кальция, снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, увеличение содержания железа, холестерина в сыворотке, увеличение СОЭ за счет эритропении, кривая Прайс–Джонса сдвинута влево, изменена форма и величина эритроцитов.

В моче: уробилин, гемосидерин.

Дифференциальная диагностика

Проводится в первую очередь с заболеваниями, сопровождающимися желтухой и иммунными ГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов.

Принципы лечения НМС

Больным во время гемолитических кризов с тяжелой анемией проводится переливание одногруппной эритроцитарной массы и вводится гепарин 5 тыс. ЕД п/к 2–4 раза в день с целью предупреждения ДВС-синдрома. Клинический протокол лечения больных НМС включает также спленэктомию, показанием для выполнения которой являются: а) частые гемолитические кризы; б) постоянная анемия без кризов; в) желчекаменная болезнь.

После спленэктомии практически у всех больных повышается уровень гемоглобина и эритроцитов, улучшается самочувствие.

Талассемия

Возникновение болезни обусловлено наследственным нарушением синтеза глобина. Некоторые формы талассемии сопровождаются желтухой, значительным увеличением печени и селезенки. Содержание билирубина в крови повышено за счет прямой фракции пигмента. Для диагности-

ки важно изучение периферической крови. Повышено содержание ретикулоцитов, характерны морфология эритроцитов (анизопойкилоцитоз, «мишеневидность») и множественные базофильные включения в них.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы–Микели)

Это редко встречающаяся приобретенная форма гемолитической анемии, связанная с изменением структуры эритроцитов, а также лейкоцитов и тромбоцитов. Заболевание характеризуется хронической гемолитической анемией, перемежающейся или постоянной гемоглобинурией и гемосидеринурией, явлениями тромбоза. Количество форменных элементов уменьшается. Клинически болезнь проявляется постепенным началом, слабостью, умеренно выраженной желтухой. Больные жалуются на головную боль, боли в животе, обусловленные тромбозом мелких сосудов. Боли в животе иногда настолько выражены, что больных оперируют с подозрением на аппендицит или другое хирургическое заболевание. Печень, а иногда и селезенка умеренно увеличены. Характерно выделение гемосидерина с мочой. Содержание гемоглобина в период обострения снижено (30–50 г/л), в период ремиссии — в пределах нормы. Содержание билирубина в крови умеренно повышено за счет непрямой фракции. Характерна лейкопения — $(1,5–3) \times 10^9/\text{л}$. Содержание железа в крови снижено за счет потери его с мочой. Характерен темный цвет мочи при отсутствии в ней эритроцитов. Бензидиновая проба Грегерсена с мочой положительная. Протеинурия резко выражена.

В дифференциальной диагностике необходимо учитывать, что выделение с мочой гемосидерина в сочетании с болями в животе и гипохромной анемией бывает иногда при тяжелой свинцовой интоксикации, но для нее характерен полиневрит, которого не бывает при болезни Маркиафавы–Микели.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами

АИГА с неполными тепловыми агглютинидами протекает с желтухой и должна учитываться при дифференциальной диагностике желтух. Клинические проявления при идиопатической и симптоматической гемолитических желтухах существенно не различаются. Начало болезни острое или даже бурное. Появляются резкая слабость, боли в области сердца, одышка, боли в пояснице, сердцебиение, повышается температура тела. Очень быстро развивается желтуха. Обычно, в таких случаях, ставят ошибочный диагноз вирусного гепатита.

В других случаях, эта форма гемолитической анемии начинается постепенно. Появляются артралгия, боли в животе, слабость. При обследовании отмечают субфебрилитет, бледность кожных покровов и умеренно

выраженная желтуха. Печень и селезенка, как правило, увеличены. Содержание билирубина повышено до 40–60 мкмоль/л за счет непрямой фракции пигмента.

При острых гемолитических кризах содержание гемоглобина в крови быстро падает до 50 г/л и ниже, при постепенном развитии (или при хроническом течении) болезни снижение содержания гемоглобина выражено умеренно (до 90 г/л). Количество ретикулоцитов повышено. В периферической крови отмечаются как макроцитоз, так и микросфероцитоз. Иногда обнаруживаются фрагментированные разрушенные эритроциты. Осмотическая резистентность эритроцитов снижена.

**Клинический протокол обследования больных
с медикаментозной аутоиммунной гемолитической анемией
(Приказ МЗ РБ № 274 от 19.05.2005 г.)**

Обязательное обследование (в гематологических кабинетах ДЦ):

- общий анализ крови с ретикулоцитами, тромбоцитами;
- биохимический анализ крови: общий белок, билирубин прямой и непрямой, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ;
- стеральная пункция с подсчетом миелограммы;
- осморезистентность эритроцитов;
- проба Кумбса;
- моча на уробилин и желчные пигменты;
- УЗИ органов брюшной полости.

Дополнительное обследование (по показаниям):

- сывороточное железо;
- свободный гемоглобин плазмы и мочи;
- проба Хема;
- определение холодных агглютининов, гемолизинов;
- коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген);
- LE-клетки, анти-ДНК антитела, гаптоглобин.

Принципы лечения АИГА

Ведение больных АИГА определяется вариантом (симптоматический или идиопатический). В период криза больной госпитализируется в специализированное отделение стационара. Лечение включает глюкокортикоиды, плазмаферез, коррекцию ДВС-синдрома, введение альбумина, гемодеза, в случаях развития острой почечной недостаточности проводится гемодиализ. Общий принцип лечения АИГА указан на рис. 2.

**Клинический протокол лечения больных
с медикаментозной аутоиммунной гемолитической анемией
(Приказ МЗ РБ № 274 от 19.05.2005 г.)**

Глюкокортикоиды по преднизолону 1–2 мг/кг/сут., по достижении эффекта снижая дозу преднизолона по 5 мг через 3–5 дней до отмены.

Иммунодепрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин 50–100 мг/сут. внутрь) в течение 2–3 мес.

Гепарин 5000 ЕД п/к 2–4 р/сут. в течение 1–2 нед.

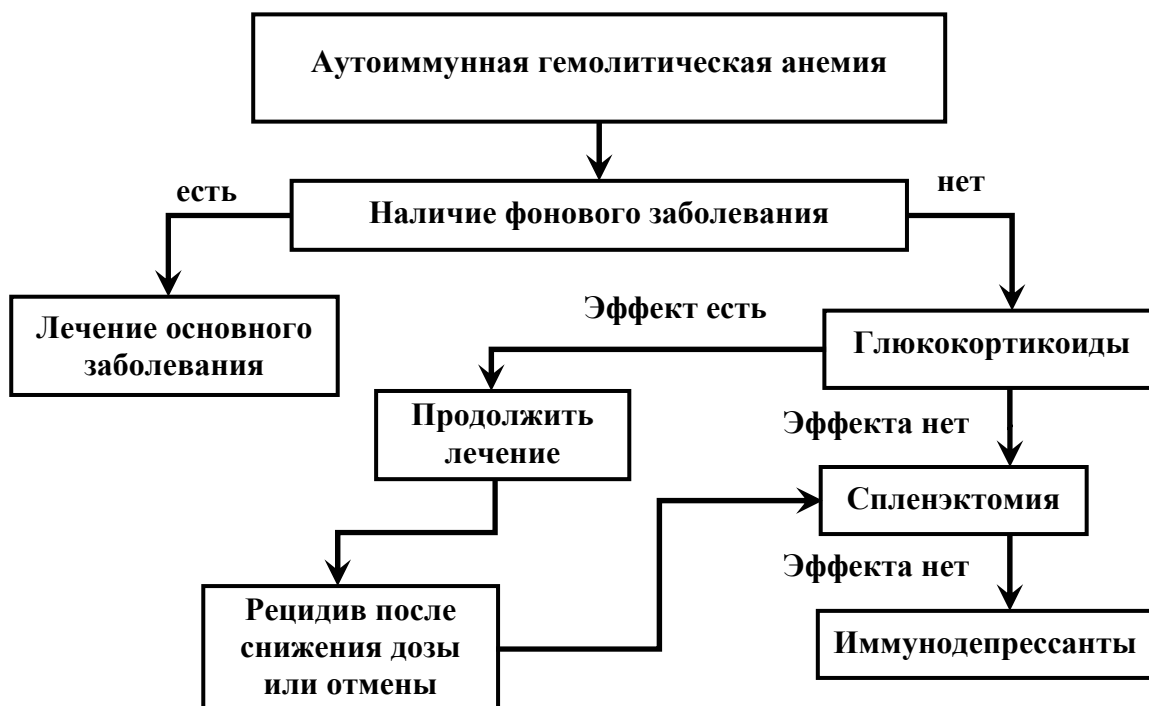


Рис. 2. Алгоритм лечения аутоиммунной гемолитической анемии

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия (АА) — заболевание, возникающее в результате повреждения стволовой клетки крови, следствием чего является глубокое угнетение гемопоэза, характеризуется анемическим, геморрагическим, а также синдромом инфекционных осложнений. Одно из самых тяжелых заболеваний с летальностью, превышающей 80 %. Чистота составляет 5 случаев на 1 млн населения в год, встречается чаще у лиц молодого возраста.

Этиологические факторы АА

- инфекция (цитомегаловирусы, вирусы герпеса, гепатита, Эпштейн–Барра, бактерии, грибки);
- лекарственные препараты (левомецетин, салициловая кислота и ее производные, анальгетики и др.);
- химические агенты (препараты золота, соли тяжелых металлов, лаки, краски и др.);
- ионизирующая радиация.

Патогенез АА

В основе апластической анемии лежат несколько патофизиологических компонентов:

- внутренний дефект стволовой клетки крови;
- иммунная реакция на гемопоэтическую ткань;
- дефект поддерживающей функции микроокружения;
- наследственный генетический эффект.

Особенность патогенеза АА в том, что реакция иммунной системы направлена против антигена (антигенов), появляющегося на цитоплазматической мембране стволовой клетки крови в результате мутации в ее генетическом аппарате. Такая реакция иммунной системы близка по своей природе к реакциям противоопухолевого иммунитета. Однако эта иммунная реакция, с одной стороны, несостоятельна, поскольку не приводит к полной элиминации дефектной клетки, а с другой стороны, избыточна, т. к. блокирует развитие не только дефектной клетки, но и большинства нормальных стволовых клеток крови. Эти механизмы приводят к развитию цитопенического синдрома (рис. 3).

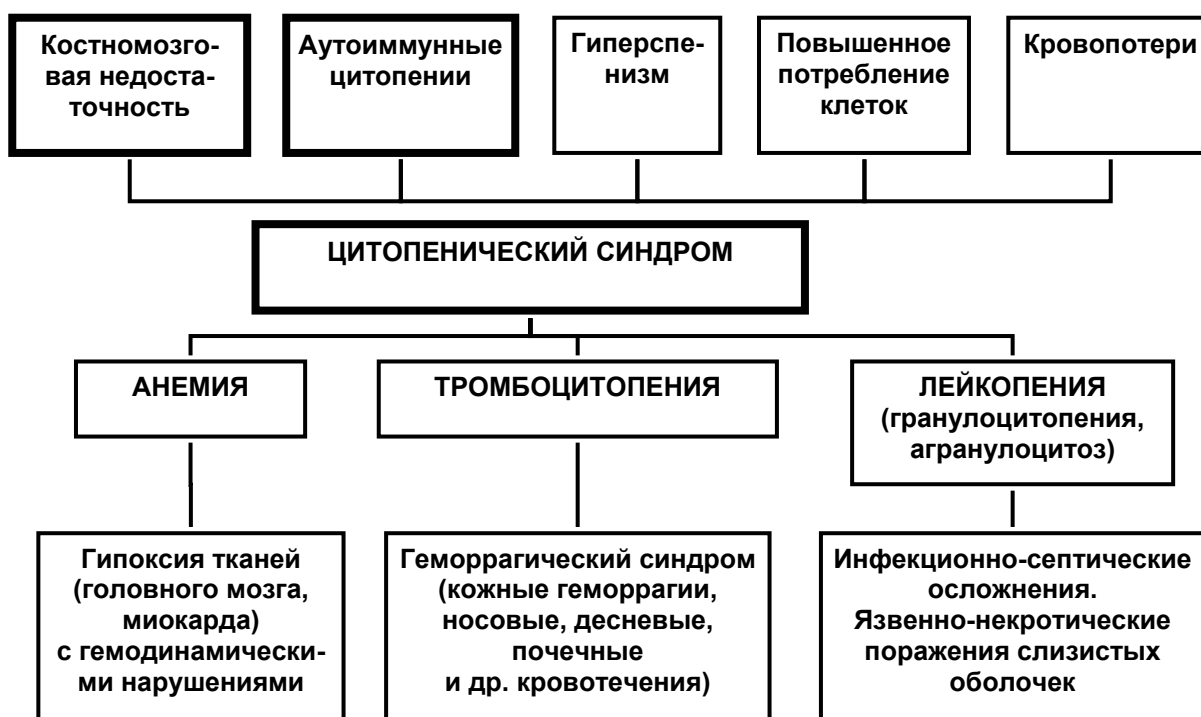


Рис. 3. Схема развития цитопенического синдрома и его характеристика в дифференциальной диагностике анемий

Клиническая картина АА

Складывается из анемического, геморрагического синдромов, а также синдрома инфекционных осложнений. Жалобы больных АА, в первую очередь, связаны с развитием анемии — повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах. Причиной обращения за медицинской помощью может послужить появление петехий и немотивированных синяков, кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных). Инфекционный синдром развивается при наличии нейтропении и понижении устойчивости к инфекционным агентам.

Критерии АА

- нормохромная (реже гиперхромная) анемия;
- ретикулоцитопения (вплоть до полного отсутствия ретикулоцитов при некоторых формах);
- лейкопения за счет снижения содержания нейтрофильных гранулоцитов (гранулоцитопения);
- тромбоцитопения различной степени выраженности;
- лихорадка, инфекционные осложнения, язвенно-некротические поражения слизистых оболочек;
- геморрагический синдром;
- изменения картины костномозгового кроветворения в соответствии с характером основного патологического процесса (замещение жировой тканью, инфильтрация бластными клетками и др.).

Дифференциальная диагностика

Проводится со следующими заболеваниями:

- В₁₂-, фолиевые дефицитные анемии;
- миелодиспластический синдром;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- гипопластические и алейкемические типы острых лейкозов;
- метастазы рака в костный мозг;
- хронические заболевания (цирроз печени и др.).

Апластическая анемия относится к числу трудно распознаваемых болезней. Дифференциальная диагностика, в первую очередь, проводится с острым лейкозом, имеющим сходные клинические проявления. Обе болезни могут начинаться внезапно с клиникой лихорадки и анемии или лихорадки и геморрагического синдрома. В случаях постепенного развития болезни отмечается прогрессирующая анемия, которая сочетается с нитропенией и тромбоцитопенией. Хронический миелолейкоз иногда дебютирует под видом апластической анемии, которая может появиться на несколько лет раньше других его признаков. Апластическую анемию отличает от лейкозов отсутствие в клинической картине лимфопролиферативного синдрома — печень и селезенка, а также лимфатические узлы не увеличены. Облегчает диагноз морфологическое изучение костномозгового кроветворения.

Принципы лечения АА

Основным и единственным патогенетическим методом лечения АА является трансплантация костного мозга от гистосовместимого донора. Клинический протокол лечения включает глюкокортикоиды по преднизолону 1–2 мг/кг/сут. По достижении эффекта доза преднизолона снижается по 5 мг через 3–5 дней до отмены. Проводится иммунодепрессивная терапия. При нетяжелой АА применение циклоспорина А позволяет рассчитывать на успех. Все больные нуждаются в заместительной трансфузионной терапии эритроцитарной и/или тромбоцитарной массы. Проводится анти-

бактериальная и микостатическая терапия с целью профилактики или лечения инфекционных осложнений.

АНЕМИЯ ПРИ УМЕНЬШЕНИИ МАССЫ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ

Характеризуется уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина за счет уменьшения массы циркулирующей крови. Основной причиной развития этой анемии являются острые кровопотери различной локализации.

Основные критерии анемии при уменьшении массы эритроцитов

- нормохромная анемия;
- ретикулоцитоз;
- тромбоцитоз (нередко);
- нейтрофильный лейкоцитоз;
- клинические проявления острой кровопотери (мелена, маточное кровотечение и др.);
- нарушения гемодинамики (тахикардия, снижение АД, одышка);
- клинические проявления основного заболевания (язвенная болезнь, цирроз печени и др.) или травмы;
- лечение включает купирование ее причины, болевого синдрома и при остановленном кровотечении восполнение ОЦК (табл. 1).

Таблица 1

Объем и структура трансфузий в зависимости от объема кровопотери

Объем кровопотери		Трансфузионные среды, мл					
мл	% ОЦК	солевые растворы	коллоиды	альбумин 10, 20 %	СЗП	эритроциты	тромбоциты
< 750	< 15	2000	–	–	–	–	–
750–1500	15–30	1500–2000	600–800	–	–	–	–
1500–2000	30–40	1500–2000	800–1200	100–200	1000–1500	По показаниям	–
> 2000	> 40	1500–2000	1200–1500	200–300	1500–2000	400–600	4–6 доз

АНЕМИЯ С СОЧЕТАННЫМИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Встречается при следующих заболеваниях: гипотиреоз (нарушение синтеза эритроидных клеток вследствие пониженной потребности тканей в кислороде, дефицит железа из-за нарушения его всасывания при недостатке тиреоидных гормонов, регулирующих всасывание железа); хронические заболевания печени (гемолиз, перераспределение железа в депо, дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты); хроническая почечная недостаточность (гемолиз вследствие механического разрушения эритроцитов на фоне ДВС-синдрома, снижение продукции эритроидных клеток из-за наличия ингибитора эритропоэза, дефицит железа при частых кровопотерях); заболевания кишечника с нарушением всасывания (дефицит железа, витамина

В₁₂, фолиевой кислоты); хронические воспалительные заболевания (перераспределение железа, гемолиз, угнетение эритропоэза); злокачественные опухоли (перераспределение железа, дефицит железа вследствие хронических кровопотерь, гемолиз, костномозговая недостаточность при метастазировании); алиментарная недостаточность (дефицит железа, фолиевой кислоты).

ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИЙ

Профилактика анемий строится, прежде всего, на хорошо обоснованных научных данных о характере влияния на кроветворение того или иного фактора окружающей среды. Система крови прямо или опосредованно реагирует на воздействие различных факторов. Факторами риска в отношении развития анемий являются: отягощенная наследственность, незначительные по объему, но длительные кровотечения из ЖКТ, длительная микрогематурия, ахилия, повышенная потеря железа в условиях высокой физической нагрузки, снижение в пище животного белка, очаги хронической инфекции (при аутоиммунной гемолитической анемии). Важную роль в развитии гипопластической анемии может играть нарушение правил безопасности при работе с агрессивными жидкостями, этилированным бензином, толуолом, СВЧ-полем, источниками радиоактивного излучения и компонентами ракетного топлива.

Первичная профилактика анемий включает:

- полноценное питание военнослужащих с достаточным содержанием в пище животного белка и витаминов;
- своевременное выявление и устранение факторов, приводящих к развитию анемии (хронической кровопотери и др.);
- регулярное наблюдение за лицами, у которых ближайшие родственники болеют анемией;
- санация очагов хронической инфекции (тонзиллэктомия, лечение или удаление кариозных зубов, гранулем и др.);
- исключение факторов, способствующих аллергизации организма (необоснованное назначение антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и др.);
- соблюдение безопасности при работе с профессиональными вредностями;
- широкая санитарно-просветительная работа и борьба со злоупотреблением алкоголем.

Вторичная профилактика анемий, наряду с мероприятиями первичной профилактики, включает назначение курсов противорецидивной терапии препаратами железа в течение 1,5–2 месяцев в зимне–весенний период (февраль–март), а также введение парентерально витаминов В₁ и В₆ по 1–2 г в течение 10–15 дней. При наличии показаний дозу глюкокортикоидных гормональных препаратов определяет терапевт (или гематолог).

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больные с дефицитными анемиями ведутся терапевтами медицинских рот и амбулаторных центров.

Больные с гемолитическими и апластическими анемиями наблюдаются гематологами в специализированных гематологических кабинетах.

В Вооруженных Силах Республики Беларусь диспансерное наблюдение больных с анемиями организуется в соответствии с требованиями Приказа МО РБ № 48 от 19.12.2003 г. «Об утверждении инструкции о порядке и проведении диспансеризации военнослужащих Вооруженных Сил Республики Беларусь».

Перечень и периодичность лабораторных, рентгенологических и других специальных исследований при динамическом наблюдении больных с анемиями:

- клинический анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов — 1 раз в год. По возможности — исследование крови и мочи на свободный гемоглобин — ежегодно;
- общий анализ мочи — при первичном обращении;
- рентгеноскопия желудка, ирригоскопия, ректоскопия; при гемолитической анемии — осмотическая резистентность и диаметр эритроцитов;
- проба Кумбса — по показаниям.

Основные лечебно-профилактические мероприятия при динамическом наблюдении больных с анемиями (Приказ МО РБ № 48 от 19.12.2003 г.)

- рациональное питание (полноценный животный белок, витамины);
- устранение профессиональных вредностей;
- курсовое лечение препаратами железа и витаминами. Поддерживающая гормональная терапия — по показаниям;
- при неблагоприятном течении — госпитализация.

ВОЕННО-ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Освидетельствование военнослужащих с анемиями проводится после стационарного обследования и лечения по основному заболеванию, вызвавшему анемию. Гемолитические и апластические анемии подходят под действие статьи 11 Расписания болезней («Болезни крови и кроветворных органов») Постановления МО, МЗ РБ № 10/30 от 2006 г. в зависимости от степени тяжести и прогрессирования заболевания (табл. 2).

К пункту «а» относятся установленные при стационарном обследовании в специализированной организации здравоохранения или в ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ» апластические анемии, агранулоцитоз, наследственные формы тромбоцитопатий, гемолитических анемий, гемофилии, коагулопатии, сопровождающиеся кровотечениями, кровоизлияниями.

Таблица 2

Статья расписания болезней	Наименование болезней, степень нарушения функции	Категория годности к военной службе		
		I графа	II графа	III графа
11	Болезни крови и кроветворных органов, иммунодефицитные состояния:			
	а) быстро прогрессирующие со значительным нарушением функций;	НГИ	НГИ	НГИ
	б) медленно прогрессирующие со значительными изменениями состава крови и периодическими обострениями;	НГИ	НГИ	НГМ
	в) медленно прогрессирующие с умеренным нарушением функций кроветворной системы и редкими обострениями;	НГМ	НГМ	НГМ, ГНС–ИНД
г) временные функциональные расстройства после несистемных болезней крови	ВН	ВН	ВН	

Военнослужащие, проходящие срочную военную службу, службу в резерве, при достижении ремиссии только глюкокортикоидной терапией, освидетельствуются по пункту «в», перенесшие спленэктомию с хорошим эффектом — по пункту «б», а при недостаточной эффективности проведенного лечения — по пункту «а».

В случае, если заболевание органа или системы органов приводит к нарушению функции другого органа или системы органов, экспертное заключение о категории годности к военной службе выносится по соответствующим статьям расписания болезней.

Клиническая иллюстрация

Рядовой Б., 19 лет, поступил в 432-й ГВКМЦ с жалобами на повышенную утомляемость, слабость при физических нагрузках, периодическую желтушность кожи и склер.

Из анамнеза: с 16-летнего возраста периодически отмечает желтушность склер и кожи, за медицинской помощью не обращался и не обследовался. Признан годным к военной службе. В части на фоне повышенных психофизических нагрузок стал отмечать повышенную утомляемость. При обращении за медицинской помощью направлен на стационарное обследование в связи с выявленной анемией.

В анализе крови: гемоглобин — 115 г/л, эритроциты — $3,62 \times 10^{12}$ /л. Лейкоциты — $5,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 288×10^9 /л, ретикулоциты — 120 %, СОЭ — 4 мм/ч. Изменение эритроцитов — микросфероциты — 53 %, овалоциты — 2 %, пойкилоцитоз +, полихромазия ++, осмотическая резистентность эритроцитов: min — 0,45, max — 0,34.

Освидетельствован ГВБК.

Диагноз: гемолитическая микросфероцитарная анемия (болезнь Минковского–Шоффара). Заболевание общее. На основании статьи 20^В графы II Приказа МО и МЗ РБ № 369/173 от 1998 г. — «не годен к военной

службе в мирное время, ограниченно годен к военной службе в военное время».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по гематологии* / под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд., перераб. М. 2005. Т. 3.
2. *Смирнова, Л. А.* Анемии: диагностика, лечение / Л. А. Смирнова. Минск. 2002.
3. *Козарезова, Т. И.* Болезни крови у детей / Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович. Минск. 2001.
4. *Виноградов, А. В.* Дифференциальный диагноз внутренних болезней / А. В. Виноградов. 3-е изд., перераб. и доп. М. 2001.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Учебный материал	4
Основы эритропоеза и физиологии эритроцитов	4
Этиологические факторы	5
Патогенез.....	6
Классификация	7
Оценка клинических и лабораторных исследований.....	8
Железодефицитная анемия	11
Анемии хронических заболеваний.....	16
В ₁₂ -дефицитная анемия.....	17
Фолиеводефицитная анемия	20
Гемолитические анемии	21
Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара)	22
Талассемия	23
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы–Микели)	24
Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинами.....	24
Апластическая анемия.....	26
Анемия при уменьшении массы циркулирующих эритроцитов.....	29
Анемия с сочетанными патогенетическими механизмами	29
Профилактика анемий	30
Диспансерное наблюдение.....	31
Военно-врачебная экспертиза.....	31
Литература.....	33

Учебное издание

Борисов Владимир Михайлович

АНЕМИИ

Методические рекомендации

Ответственный за выпуск В. М. Борисов
Редактор О. В. Иванова
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.02.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,69. Тираж 130 экз. Заказ 299.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.