

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**  
**КАФЕДРА АМБУЛАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

# **РЕФЕРАТ**

**НА ТЕМУ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**  
**АНЕМИЙ**

**ВЫПОЛНИЛ:**

**ПРИНЯЛ:**

**Ташкент – 2010 г.**

## Дифференциальная диагностика анемий

Анемии широко распространены; их причиной может быть патология эритроцитов, костного мозга либо системное заболевание. Термин «анемия» означает снижение количества циркулирующих эритроцитов; общепринятые критерии этого состояния —  $Hb < 120$  г/л ( $H1 < 36\%$ ) у женщин и  $Hb < 140$  г/л ( $H1 < 42\%$ ) у мужчин.

I. Клинические проявления зависят от этиологии, выраженности и скорости развития анемии. Сопутствующие заболевания, в частности болезни сердца и легких, усугубляют тяжесть анемии. Как правило, при  $Hb < 70$  г/л появляются признаки тканевой гипоксии (утомляемость, головная боль, одышка, головокружение, стенокардия). При тяжелой анемии отмечаются бледность и компенсаторная тахикардия. Даже тяжелая анемия может хорошо переноситься, если она развивается постепенно. II. Анамнез и физикальное исследование исключительно важны, поскольку анемия может быть признаком системного заболевания. Следует выяснить, есть ли семейная предрасположенность к анемии, принимал ли больной какие-либо препараты или алкоголь, есть ли возможный источник кровопотери. Наличие лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки, желтухи, болей в костях, неврологических нарушений и крови в кале помогает установить диагноз.

II. Лабораторное обследование включает определение  $Hb$ ,  $H1$ , ретикулоцитов, объема эритроцитов и исследование мазка периферической крови. А. Уровень гемоглобина и гематокрит — показатели общего количества эритроцитов, но при интерпретации этих показателей следует учитывать ОЦК.

Сразу после острой кровопотери  $Hb$  остается нормальным, так как для восстановления ОЦК требуется некоторое время. При беременности, напротив,

$Hb$  обычно снижен, несмотря на нормальное общее количество эритроцитов, что объясняется повышением ОЦК.

Б. Содержание ретикулоцитов отражает скорость продукции эритроцитов и служит показателем ответа костного мозга на анемию. Содержание ретикулоцитов обычно выражают в процентах от числа эритроцитов. РИ вычисляется с поправкой на тяжесть анемии и отражает реакцию на нее костномозгового кроветворения.

$РИ = 0,5 \times (\text{уровень ретикулоцитов} \times H1 \text{ больного/нормальный } H1)$

### Классификация анемий, основанная на кинетике эритроидных клеток

- Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов (низкий РИ)

#### А. Анемии с низким СЭО

Железодефицитная анемия

Талассемия

Анемия при хронических заболеваниях

Сидеробластная анемия

Свинцовая интоксикация

Анемии с высоким СЭО

1. Мегалобластная

а. В<sup>12</sup>-дефицитная б. Фолиеводефицитная в. Лекарственная

2. Анемия, обусловленная алкоголизмом

3. Миелодиспластический синдром

4. Анемия при гипотиреозе

Анемии с нормальным СЭО

1. Апластическая анемия

2. Анемия при хронических заболеваниях

3. Анемия при хронической почечной недостаточности

4. Анемия при эндокринных нарушениях

5. Сидеробластная анемия

6. Анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (миелофтиз)

**Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов  
(высокий РИ)**

А. Геморрагическая

Б. Наследственные гемолитические анемии

1. Гемоглобинопатии (например серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатия НЬ8С)

2. Ферментная недостаточность эритроцитов (например глюкозо-6-фосфат- дегидрогеназы)

3. Структурные аномалии белков эритроцитов (например наследственный микросфероцитоз)

В. Приобретенные гемолитические анемии 1. Иммуногенеза а. С неполными тепловыми агглютинидами б. С полными холодowymi агглютинидами

4. Лекарственные

5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

6. Микроангиопатическая гемолитическая анемия

7. Травматический (механический) гемолиз

8. Болезни печени

9. Гиперспленизм

РИ выше 2—3% соответствует адекватному ответу костного мозга на анемию, меньшая величина говорит о подавлении кроветворения. В. Средний эритроцитарный объем используется для классификации анемий на микроцитарную, нормоцитарную и макроцитарную: с пониженным, нормальным или повышенным СЭО соответственно. В норме СЭО составляет 80—98 мкм<sup>3</sup>.

Для правильной интерпретации СЭО необходимо исследование мазка периферической крови, поскольку: (1) одновременное наличие клеток малого и большого объема создает представление о нормальном размере эритроцитов; (2) включение в подсчет ретикулоцитов, имеющих большие размеры, чем зрелые эритроциты, ведет к завышению СЭО и (3) эритроидные клетки аномальных размеров могут присутствовать в столь малом количестве, что не влияют на вычисляемый СЭО. Эритроцитометрическая кривая используется для оценки анизоцитоза (вариабельности размеров эритроцитов) и полезна в дифференциальной диагностике анемий с близкими значениями СЭО. Например, как для талассемии, так и для железодефицитной анемии характерен низкий СЭО, но при талассемии форма кривой нормальная, а при железодефицитной анемии расширенная.

Г. Исследование мазка периферической крови имеет решающее значение в диагностике анемий. При приготовлении мазков не должно возникать артефактов. Морфологию эритроцитов лучше изучать в той части мазка, где они расположены в один слой и лишь соприкасаются друг с другом. Важно выявить специфические нарушения морфологии эритроцитов (обсуждаемые при рассмотрении отдельных типов анемии), а также изменения структуры и количества лейкоцитов и тромбоцитов. Исследование мазка периферической крови нередко позволяет установить окончательный

диагноз или значительно сузить выбор из возможных нозологических форм, для разграничения которых используют дополнительные исследования. Д. Дополнительные исследования, по возможности, проводят до гемотрансфузии.

IV. Классификация анемий. Существует много классификаций анемий. Одна из них основана на РИ; определение СЭО и исследование мазков периферической крови оказывает дополнительную помощь в диагностике. В основе анемии может лежать несколько факторов, например алкоголизм в сочетании с желудочно-кишечным кровотечением, неполноценным питанием, заболеванием печени. В случаях, когда терапия не дает эффекта либо происходит необъяснимое ухудшение стабильного ранее течения анемии, необходимо искать дополнительные причины заболевания.

### **Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов**

Снижение РИ говорит либо об угнетении продукции эритроцитов, либо о неэффективном эритропоэзе.

I. Дефицит железа — широко распространенное состояние. В США 90% случаев наблюдается у женщин. Вслед за менструальной кровопотерей, вторая ведущая причина дефицита железа у взрослых — кровопотеря через желудочно-кишечный тракт; для выявления источника кровопотери либо скрыто протекающих опухолевых процессов проводят рентгенографическое и эндоскопическое исследования. Снижение всасывания железа (при целиакии, постгастрэктомическом синдроме) или повышение потребности в железе (во время беременности, лактации, в грудном возрасте) тоже могут приводить к дефициту железа. А. Анамнез и физикальное исследование. В первую очередь следует выявить источник кровопотери (мелена, меноррагии). При тяжелой железодефицитной анемии бывают извращенные вкусовые пристрастия — употребление в пищу льда, крахмала и глины; в 5—10% случаев наблюдается спленомегалия; изредка отмечается койлонихия (ложкообразные ногти).

Дефицит железа может также сочетаться с глосситом, дисфагией, мембранозным зофагитом (синдром Пламмера—Винсона). Б. Лабораторные данные. При небольшом дефиците железа СЭО обычно нормальный. При нарастании дефицита железа возрастает анизоцитоз, появляются гипохромные микроцитарные клетки. Далее происходит снижение СЭО и развивается анемия. Анализ мазка периферической крови позволяет выявить также пойкилоцитоз с уродливыми формами эритроцитов, иногда — мишеневидные эритроциты. Возможно повышение числа тромбоцитов. Для подтверждения диагноза нужно оценить запасы железа в организме, что можно сделать косвенным образом — по уровню ферритина в сыворотке.

1. Уровень сывороточного ферритина ниже 12 мкг% (норма - от 12 до 300 мкг%) указывает на малый запас железа в организме. Ферритин — белок

острой фазы воспаления, поэтому при воспалении, заболеваниях печени и опухолях его содержание может быть нормальным, несмотря на снижение запасов железа. В целом, уровень ферритина, превышающий 200 мкг%, свидетельствует (независимо от сопутствующих заболеваний) о достаточном запасе железа. При железодефицитной анемии содержание сывороточного железа, как правило, низкое ( $< 60$  мкг%), а общая железосвязывающая способность сыворотки повышена ( $> 360$  мкг%), но эти показатели подвержены колебаниям и потому относятся к менее достоверным индикаторам дефицита железа.

2. Уровень протопорфирина эритроцитов при дефиците железа, как правило, повышен.

3. Трепанобиопсия костного мозга с отрицательным результатом ее гистохимического анализа на железо является прямым доказательством дефицита железа в организме, но этот тест редко используют для диагностики.

В. Для лечения железодефицитной анемии необходимо выявить ее причину и восполнить запасы железа в организме. Последнее достигается назначением препаратов железа внутрь либо парентерально; обычное поступление железа с пищей способно лишь восполнить его суточную нормальную потерю. После начала лечения количество ретикулоцитов резко возрастает уже через 5—10 сут, а НЬ поднимается на протяжении 1—2 мес. Низкая эффективность терапии чаще всего обусловлена тем, что больной не принимает препараты, однако могут играть роль и другие факторы: нарушение всасывания, продолжающаяся кровопотеря или полиэтиологический характер анемии.

1. Препараты железа для приема внутрь.

Прием сульфата железа, 325 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 6 мес, обычно излечивает анемию и восстанавливает запасы железа. На фоне этой терапии приблизительно у 25% больных возникают желудочно-кишечные нарушения, в частности запоры, спазмы кишечника, понос и тошнота. Побочное действие препаратов железа можно уменьшить, назначая их в начале лечения 1 раз в сутки во время еды. Другие средства для лечения железодефицитной анемии — глюконат или фумарат железа. Препараты пролонгированного действия или покрытые оболочкой плохо всасываются, поэтому их не назначают.

2. Парентеральное введение препаратов железа показано больным, у которых (1) значительно нарушено всасывание (воспалительные заболевания кишечника, синдром нарушенного всасывания), (2) повышена потребность в железе, для удовлетворения которой недостаточно приема препаратов внутрь, или (3) имеется непереносимость препаратов железа для приема внутрь. Парентеральное введение препаратов железа обычно не ускоряет коррекции анемии по сравнению с приемом их внутрь. Для парентеральной терапии чаще всего используют железа декстран: он может

применяться как в/м, так и в/в. Подсчет необходимого количества препарата производят по следующей формуле:

$$\text{Железо(мг)} = (\text{нормальный НЬ} - \text{НЬ больного}) \times \text{вес (кг)} \times 0,221 + 1000$$

Это количество способно восстановить уровень эритроцитов и создать запас железа в организме, равный 1000 мг. Обычная схема назначения препарата — 1 мл (50 мг) в/м с попеременным введением в большую ягодичную мышцу с каждой стороны ежедневно. Рекомендуемая доза для в/в введения не превышает 2 мл в сутки. Инъекции нередко болезненны, возможно образование синяков. Имеются данные, что в/в введение полной дозы декстрана железа не приводит к повышению частоты осложнений. В/в введение препаратов железа может осложниться флебитом. Как при в/м, так и в/в введении препарата изредка возникают анафилактические реакции, поэтому перед началом терапии необходима проба с 0,5 мл препарата, при этом нужно иметь наготове адреналин и дифенгидрамин. В редких случаях на 4—10 сут лечения возникают отсроченные реакции: артралгия, миалгия, лихорадка, спленомегалия и лимфаденопатия.

**II. Мегалобластные анемии** — это сборная группа заболеваний, характеризующихся изменениями морфологии клеток костного мозга и других быстро делящихся клеток вследствие нарушения синтеза ДНК. Более 90% случаев обусловлены дефицитом фолиевой кислоты и витамина 812, остальные вызваны приемом лекарственных средств, таких как содержащие серу препараты, метотрексат и гидроксимоч евина. Распространенность лекарственной мегалобластной анемии возрастает. Дефицит фолиевой кислоты может развиваться в течение нескольких месяцев; чаще всего причинами являются: (1) пониженное ее потребление (алкоголизм), (2) пониженное всасывание, (3) прием пероральных контрацептивов и про-тивосудорожных препаратов и (4) повышенная утилизация (гемолитическая анемия, беременность). Дефицит витамина 812 развивается на протяжении нескольких лет, так как ежедневная потребность в витамине В<sub>12</sub> очень незначительна по сравнению с его запасами в организме. К причинам недостаточности витамина В<sub>12</sub> относятся (1) пернициозная анемия, (2) резекция желудка, (3) недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, (4) кишечный дисбактериоз, (5) воспаление или резекция подвздошной кишки и (6) кишечные гельминтозы. Д. Анамнез и физикальное исследование. Преобладают симптомы анемии, хотя могут также наблюдаться глоссит, желтуха и спленомегалия. Дефицит витамина В<sub>12</sub> приводит к снижению вибрационной и проприоцептивной чувствительности, атаксии, парестезиям, нарушениям сознания и деменции. Неврологические симптомы могут возникать в отсутствие анемии и не поддаваться полному излечению.

Б. Лабораторные данные. СЭО обычно повышен, эритроцитометрическая кривая сдвинута вправо. Иногда отмечается лейкопения и тромбоцитопения.

Исследование мазков периферической крови обычно выявляет анизоцитоз, пойкилоцитоз, полиморфноядерные лейкоциты с пятью и более ядерными сегментами (гиперсегментированные), а также макроциты, которые появляются за несколько месяцев до анемии. Нередко возрастает уровень лактатдегидрогеназы и били-рубина сыворотки, что служит отражением неэффективного эритро-поэза.

1. У этой категории больных следует определять содержание витамина В12 и фолиевой кислоты. Содержание фолата в эритроцитах — более точный показатель запасов фолата в организме, чем его количество в сыворотке, особенно если к моменту исследования начата терапия фолиевой кислотой. При уровне витамина В<sub>12</sub>; ниже 100 пг/мл (норма — 200—900 пг/мл) почти всегда имеются клинические проявления. Иногда терапия, направленная на устранение дефицита витамина В<sub>12</sub>, оказывается эффективной у больных с симптомами мегалобластной анемии и нормальным содержанием витамина В<sub>12</sub>.

2. Определение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке показано в случаях, когда данные об уровне витамина В12 или фолата противоречивы. При дефиците витамина В<sub>12</sub> повышены концентрации как метилмалоновой кислоты, так и гомоцистеина, а при дефиците фолиевой кислоты — только гомоцистеина.

3. Проба Шиллинга используется при дефиците витамина В<sub>12</sub> для диагностики пернициозной анемии.

4. Трепанобиопсия костного мозга бывает необходима для исключения миелодиспластического синдрома или гемобластоза, поскольку изменения в мазках периферической крови при мегалобластной анемии и указанных состояниях сходны. В. Лечение направлено в первую очередь на устранение причины дефицита и затем на его восполнение.

1. Фолиевую кислоту назначают в дозе 1 мг внутрь 1 раз в сутки вплоть до нормализации уровня фолата.

2. Дефицит витамина В12 корректируют с помощью цианкобаламина. Типичная схема лечения следующая: препарат в дозе 1000 мкг вводят в/м 1 раз в сутки в течение 7 сут, а затем — в той же дозе 1 раз в неделю на протяжении 1—2 мес. При длительном поддерживающем лечении доза витамина В<sub>12</sub> составляет 1000 мкг/мес. В ходе терапии должно возрасти количество ретикулоцитов, достигнув пика к концу первой недели. НБ

повышается через

6—8 нед. У 1/3 больных одновременно имеется дефицит железа, и именно это — обычная причина неэффективности лечения. Мегалобластную анемию не следует лечить фолиевой кислотой эмпирически, поскольку анемия, обусловленная нераспознанным дефицитом витамина В<sub>12</sub>, при этом частично излечивается, но неврологические симптомы прогрессируют. III. Анемия при хронических заболеваниях. У больных с воспалительными процессами, опухолями, аутоиммунными нарушениями и хроническими инфекциями часто бывает анемия; обычно она развивается через несколько месяцев болезни. В основе анемии лежит нарушение мобилизации запасов железа, низкий уровень эритропоэтина или снижение продолжительности жизни эритроцитов.

А. Лабораторные данные. Типична умеренная нормоцитарная нормохромная и трансфузионная терапия ромная анемия. При исследовании мазков периферической крови морфологических изменений не наблюдается, возможен микроцитоз.

1. Сывороточное железо и общая железоовязывающая способность обычно понижены, насыщение трансферрина > 10%.

2. Ферритин, как правило, остается нормальным, но будучи белком острой фазы воспаления, может быть и повышен. Б. Лечение направлено на основное заболевание и устранение факторов, вызывающих анемию, таких как недостаточное питание или прием лекарственных средств, угнетающих функцию костного мозга. В настоящее время исследуется действие эритропоэтина при анемиях, связанных с онкологическими и воспалительными заболеваниями. IV. Анемия при хронической почечной недостаточности обусловлена главным образом снижением продукции эритропоэтина. Дополнительный вклад вносят такие факторы, как недостаточное питание, кровопотеря, гемолиз и «уремические токсины».

А. Лабораторные данные. Уровень НЬ обычно 50—80 г/л, СЭО — в пределах нормы. В мазках периферической крови обнаруживаются нормоцитарные, нормохромные клетки и акантоциты, иногда — гиперсегментированные полиморфноядерные лейкоциты. Б. Проблема лечения анемии при хронической почечной недостаточности была в значительной мере решена после получения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (8ett. JXa1yш 3:112, 1990).

Эритропоэтин назначают при наличии симптомов анемии как больным, еще не нуждающимся в гемодиализе, так и на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. При назначении эритропоэтина исчезают такие симптомы, как утомляемость, плохой аппетит, апатия, нарушения сна, депрессия, снижение либидо. Больные с исходным уровнем Н1 > 30% хуже поддаются лечению.

1. Способ введения. Эритропоэтин вводят в/в (на гемодиализе) или п/к (до гемодиализа или на перитонеальном диализе). Начальная доза, обеспечивающая подъем H1 до 30%, обычно 50—150 МЕ/кг 3 раза в неделю; средняя доза, необходимая для поддержания H1, — 75 МЕ/кг 3 раза в неделю; однако в 10% случаев приходится использовать большие дозы, — до 200 МЕ/кг. Применяют также п/к введение препарата 1 раз в неделю. Эффективность терапии снижается при дефиците железа и воспалительных заболеваниях.

2. Побочные эффекты эритропоэтина а. Дефицит железа может развиваться из-за повышенной мобилизации его запасов: вероятность этого возрастает, если до начала терапии уровень ферритина ниже 100 мкг%. В таких случаях рекомендуется прием сульфата железа, 325 мг 3 раза в сутки во время еды. Для поддержания или восстановления запасов железа прибегают также к в/в введению декстрана железа. б. Артериальная гипертония может возникнуть или прогрессировать по мере роста H1, особенно если исходный H1 < 20%. Около 25% больных нуждаются в назначении или коррекции гипотензивной терапии. Описаны судорожные припадки на фоне лечения эритропоэтином: часто они вызваны подъемом H1 и АД. в. Талассемии относятся к наследственным заболеваниям и характеризуются снижением синтеза либо  $\alpha$ -, либо  $\beta$ -цепей молекулы гемоглобина. Заболевание чаще всего встречается у выходцев из Средиземноморья, Индии, Ближнего Востока, Китая и Юго-Восточной Азии. При  $\beta$ -талас-семии снижается продукция  $\beta$ -цепей глобина, тогда как синтез  $\alpha$ -цепей остается нормальным. Избыток  $\alpha$ -цепей формирует нерастворимые тетра-меры в эритроцитах, что вызывает повреждение их клеточной мембраны, неэффективный эритропоэз и гемолитическую анемию.

При  $\alpha$ -талас-семии образующиеся из  $\beta$ -цепей тетрамеры более растворимы, что объясняет и более легкое течение этой формы заболевания.

**А. Классификация талассемий** проводится по выраженности анемии, включая ее клинические проявления, и аномалий генов глобина (в нормальной клетке содержится четыре гена, контролирующих синтез  $\alpha$ -цепи, и два гена, контролирующих синтез  $\beta$ -цепи).

1. Малая таласемиа обусловлена снижением функции одного-двух  $\alpha$ - или одного  $\beta$ -глобинового гена. Заболевание протекает бессимптомно с умеренной гипохромией эритроцитов и микросфероцитарной анемией (Hb > 100 г/л).

2. Промежуточная таласемиа обусловлена умеренной дисфункцией трех  $\alpha$ -глобиновых генов (гемоглобинопатия H) или обоих  $\beta$ -глобиновых генов.

Клинические проявления выражены нерезко (Hb 50—80 г/л) и обычно не требуют трансфузионной терапии.

3. Большая таласемиа обусловлена тяжелой дисфункцией обоих  $\beta$ -глобиновых генов. Анемия протекает тяжело, для поддержания жизни

требуются переливания крови. Делеция всех четырех  $\alpha$ -глобиновых генов вызывает водянку плода.

**Б. Анамнез и физикальное исследование.** Главное в анамнезе — случаи анемии в семье больного. При большой талассемий часто наблюдаются спленомегалия и аномалии скелета, связанные с очагами экстрамедулярного кроветворения.

**В. Лабораторные данные.** СОЭ снижен, но эритроцитометрическая кривая не изменена. В мазке периферической крови можно видеть микро-циты, гипохромные эритроциты разной формы (пойкилоцитоз), а также мишеневидные эритроциты и клетки эритроидного ряда, содержащие ядро (нормоциты).

Диагностике помогает электрофоретический анализ гемоглобина. При малой талассемий важно избежать ошибочного диагноза железодефицитной анемии.

**Г. Основу терапии** составляют гемотрансфузии в количествах, необходимых для поддержания жизни, повышения физической активности и предупреждения деформаций скелета. При тяжелой талассемий большой объем трансфузий ведет к перенасыщению тканей железом, что может оказаться причиной застойной сердечной недостаточности, нарушения функции печени, снижения толерантности к глюкозе и вторичного гипогонадизма вследствие отложения железа в гипоталамусе. Хелатные соединения, способные выводить железо из организма, в частности дефероксамина мезилат, служат средствами профилактики этих осложнений Трансфузии. При НЬ  $>$ . 80 г/л деформации скелета не развиваются. Такого уровня можно достичь переливанием эритроцитарной массы (1 доза каждые 2—3 нед или 2 дозы 1 раз в месяц). При частых гемотрансфузиях эритроцитарную массу вводят через лейкоцитарный фильтр

2. **Спленэктомия** — способ устранить основной источник экстраваскулярного гемолиза. Из-за повышенного риска сепсиса спленэктомия не показана в возрасте до 5—6 лет. За 1 мес до операции вводят пневмококковую вакцину; больных следует предупредить, что в случае лихорадки нужно быстро обратиться за медицинской помощью, а если эта помощь задерживается, начать прием ампициллина в таблетках по 250 мг. При появлении лихорадки после спленэктомии назначают антибиотики широкого спектра действия в/в, пока не будут получены результаты посева.

3. **Терапия копирующими средствами** направлена на выведение избытка железа. Используют дефероксамина мезилат, который вводят п/к в виде длительных (по несколько часов) ежедневных инфузий. Своевременно (в возрасте до 5 лет) начатая терапия позволяет предупредить гемосидероз органов. Остается неясным, можно ли с помощью дефероксамина предупредить смерть от гемосидероза сердца в том случае, если лечение начато в зрелом возрасте. Терапия может осложниться локальным раздражением в месте инъекции, а в случае слишком быстрой инфузии —

зудом и снижением АД. К отсроченным побочным эффектам, возникающим при длительной терапии, особенно — высокими дозами препарата, относятся неврит зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость. Больные, получающие дефероксамин, должны наблюдаться в специализированных центрах.

4. Прием витамина С увеличивает экскрецию железа во время лечения кодирующими средствами. Высоких доз следует избегать из-за опасности массивного выведения железа, что угрожает застойной сердечной недостаточностью. Витамин С назначают в дозе 100 мг внутрь через 30 мин после начала введения дефероксамина. Рекомендуется фолиевая кислота, 1 мг/сут, и витамин Е, 200 МЕ/сут.

**VI. Рефракторная анемия** обычно связана с миелодиспластическими синдромами или миелофиброзом. Проявления болезни варьируют от умеренных изменений в периферической крови, протекающих бессимптомно, до тяжелой панцитопении. Анемия может характеризоваться нарастающим угнетением кроветворения; возможна трансформация в острый лейкоз. Миелодиспластические синдромы классифицируют на основе данных пункции и трепанобиопсии костного мозга: (1) рефракторная анемия, (2) рефракторная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (см. п. VII), (3) рефракторная анемия с избытком бластов, (4) рефракторная анемия с избытком бластов в стадии трансформации и (5) хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Различают Миелодиспластические синдромы первичные и вторичные, возникшие вследствие радиационного либо токсического воздействия или химиотерапии.

Миелофиброз тоже может быть идиопатическим или возникать вторично на фоне эритремии, эссенциальной тромбоцитемии, хронического миелолейкоза, а также при метастазе опухоли в костный мозг. Проводят в основном поддерживающую терапию, однако больным с благоприятным прогнозом показано лечение дефероксамином после переливания 50—100 доз эритроцитарной массы.

**VII. Сидеробластная анемия** — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушенным метаболизмом железа в клетках эритроидного ряда. Сидеробластная анемия бывает приобретенной или наследственной.

Приобретенная форма может быть вызвана лекарственными средствами

(изониазид, хлорамфеникол, химиотерапевтические средства, алкоголь), интоксикацией свинцом, эндокринными или воспалительными заболеваниями.

Приобретенная идиопатическая форма (рефракторная Сидеробластная анемия)— один из миелодиспластических синдромов.

А. Лабораторные данные. При врожденных и идиопатических формах наблюдается выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз. При исследовании мазков крови можно обнаружить две популяции эритроцитов (нормоцитарную и микроцитарную), тем не менее СЭО остается обычно на уровне нормы или слегка повышен (СЭО может быть низким при врожденных формах). Как правило, наблюдается базофильная пунктация эритроцитов. Уровень железа и трансферрина в сыворотке нормальный или повышенный. Диагноз устанавливается по наличию в пунктате костного мозга увеличенных в размерах или аномальных по структуре сидеробластов, выявляемых при окраске на железо.

Б. Лечение поддерживающее. Необходимо прекратить прием препаратов, оказывающих миелосупрессорное воздействие, и скорректировать диету. Больным, длительно получающим трансфузионную терапию, иногда нужно назначить хелирующие средства для выведения избытка железа.

1. Пиридоксин назначают по 50—200 мг внутрь 1 раз в сутки, хотя помогает он редко.

2. Андрогены иногда стимулируют продукцию эритроцитов. VIII. Апластическая-анемия возникает вследствие нарушения процессов пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга и сопровождается лейкопенией и тромбоцитопенией. Обычно это идиопатическое заболевание, хотя в 10% случаев удается установить предшествовавшее токсическое воздействие (производных бутазона, препаратов, золота, противосудорожных средств, хлорпромазина, хлорамфеникола). Еще 10% случаев апластической анемии вызваны вирусами (гепатита, Эпштейна—Барр, цитомегаловирусами). Апластическая анемия развивается у каждого пятого больного пароксизмальной ночной гемоглобин-урией. Симптомы обычно вызваны анемией или тромбоцитопенией, но иногда на первый план выступают лихорадка и лейкопения.

А. Лабораторные данные. Размеры эритроцитов нормальные. Для диагностики апластической анемии и исключения миелодисплазии, лейкоза, инфильтрации костного мозга опухолью или гранулематозной тканью необходима трепанобиопсия или пункция костного мозга. Полезно проведение цитогенетического исследования. Б. Лечение поддерживающее. Необходимо прекратить прием потенциально токсичных препаратов и проводить заместительную терапию компонентами крови.

1. Рекомендуется ранняя госпитализация в специализированные клиники. У лиц моложе 30-35 лет в 80% случаев успешна трансплантация костного мозга.

2. Трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы проводятся с целью поддержания НЬ на уровне 70-80 г/л и тромбоцитов - выше 10-20 тыс в 1 мкл. Перед трансплантацией костного мозга не следует вводить препараты крови от доноров-родственников. Переливание эритроцитов должно производиться с использованием лейкоцитарных фильтров для предупреждения сенсбилизации к антигенам гистосовместимости системы HLA.

3. Инфекционные осложнения. Больные должны знать, что при лихорадке свыше 38 °С они должны немедленно обратиться к врачу. По мнению некоторых авторов, при уровне нейтрофилов ниже 500 в 1 мкл следует профилактически назначать антибиотики.

### **Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов**

При адекватной реакции костного мозга на анемию (о чем можно судить по РИ), ее возникновение обусловлено либо кровопотерей, либо разрушением эритроцитов (гемолизом), масштабы которых превосходят компенсаторные возможности миелоидной ткани. Кровопотеря — намного более распространенная причина анемии, чем гемолиз. Количество ретикулоцитов бывает повышенным при обоих этих состояниях, но у больных с кровотечением содержание билирубина и лактатдегидрогеназы обычно остается нормальным, а при гемолизе эти показатели повышены. При наличии скрытого кровотечения (в забрюшинное пространство, при переломе бедра) изменения лабораторных показателей могут быть такими же, как при гемолизе. При лечении анемий, обусловленных снижением продукции эритроцитов (например железодефицитной), число ретикулоцитов обычно возрастает еще до коррекции НЬ, что создает картину, напоминающую гемолитическую анемию. Всем больным с подозрением на гемолиз необходимо поставить прямую пробу Кумбса, позволяющую выявить иммуноглобулин О (1с0) и третий компонент комплемента (С3) на поверхности эритроцитов.

I. Классификация. Гемолитические анемии классифицируют по преимущественной локализации гемолиза.

A. Внутрисосудистый гемолиз может протекать с лихорадкой, ознобом, тахикардией и болью в спине. Уровень гаптоглобина сыворотки понижен, так как этот белок связывается со свободным гемоглобином. При тяжелом гемолизе свободный гемоглобин определяется в плазме и моче.

Гемоглинурия может стать причиной почечной недостаточности. Начиная с 7 сут от гемолитического криза в моче выявляется гемосидерин.

Б. Внесосудистый гемолиз — это разрушение эритроцитов в ретикуло-эндотелиальной системе, преимущественно в селезенке. При этом часто наблюдается желтуха и спленомегалия. Уровень гаптоглобина остается нормальным или слегка понижен, нередко возрастает сывороточная активность лактатдегидрогеназы, отмечается непрямая гипербилирубинемия.

II. Аутоиммунная гемолитическая анемия обусловлена появлением анти-эритроцитарных антител. При тепловой форме анемии антитела (агглютинины) активнее связываются с эритроцитами при 37°C, в то время как при холодной форме активность связывания возрастает при понижении температуры. При обеих формах анемии прямая проба Кумбса, как правило, положительна.

А. Аутоиммунную гемолитическую анемию с неполными тепловыми агглютинидами вызывают аутоантитела, относящиеся к IgG. Эта форма бывает идиопатической, лекарственной либо наблюдается при гемобластозах (лимфоме, хроническом лимфолейкозе), коллагенозах, СПИДе.

1. Клинические проявления: слабость, желтуха, умеренная спленомегалия.

Тяжелый гемолиз обычно сопровождается лихорадкой, болью в грудной клетке, обмороками и гемоглинурией.

2. Лабораторные данные характерны для внесосудистого гемолиза; прямая проба Кумбса положительна; снижен уровень гаптоглобина. В мазке периферической крови выявляются сфероциты. 3. Лечение направлено на причину гемолиза. В некоторых случаях необходимы меры против самого гемолиза: назначение глюко-кортикоидов и спленэктомия. а. Глюкокортикоиды — средства первого ряда. Преднизон, 1,0— 1,5 мг/кг/сут внутрь, назначают до стабилизации H1 и затем на протяжении 3—4 мес постепенно отменяют. Частота благоприятных результатов достигает 80%, но рецидивы возникают часто. В тяжелых случаях лечение начинают с гидрокортизона. по 100 мг в/в каждые 8 ч.

б. Спленэктомия показана при неэффективности глюкокортикоидов либо при необходимости их длительного приема в больших дозах. Спленэктомия дает положительный эффект у 60% больных, не поддающихся лечению преднизоном.

Даже если после удаления селезенки не произошло нормализации H1, потребность в глюкокортикоидах обычно снижается. в. Цитостатики. Азатиоприн (125 мг/сут) или циклофосфамид (100 мг/сут) в сочетании

преднизолом или без него эффективны в 40—50% случаев, когда другая терапия не помогает. Иногда применяют винкристин или андрогенный препарат даназол. г.

Иммуноглобулин О, 0,5-1,0 г/кг/сут в/в в течение 5 сут, в некоторых случаях длительно оказывает благоприятное действие. д. Гемотрансфузии иногда необходимы при тяжелом гемолизе. Обычная процедура индивидуального подбора совместимой крови неприменима, поскольку тепловые антитела являются панаг-глютинидами. В такой ситуации велик риск трансфузионных реакций из-за невозможности определения аллоантител к эритроцитам (см. разд. «Трансфузионная терапия»).

Б. Аутоиммунная гемолитическая анемия в полными холодowymi агглютинидами периодически сопровождается внутри- или внесосудис-тым гемолизом и окклюзией сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется цианозом ушей, носа и пальцев. Описаны следующие два основных типа болезни.

1. Болезнь холодowych агглютининов возникает при наличии идиопатического парапротеина или как следствие микоплазменной инфекции, инфекционного мононуклеоза или лимфомы. На поверхности мембраны эритроцитов находят 1eM и C3 (прямая проба Кумбса обычно выявляет лишь C3).

2. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия - редкое заболевание; оно бывает как идиопатическим, так и вызванным вирусными инфекциями (паротит, корь) или третичным сифилисом. Главное в лечении — исключить возможность переохлаждения. Поэтому при переливании крови ее следует подогревать до 37°C, чтобы избежать усиления гемолиза.

III. Гемолитическая анемия, вызванная лекарственными средствами, может иметь в основе разнообразные патогенетические механизмы. Лечение состоит в прекращении приема препарата, обусловившего гемолиз. А. Аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия имеет те же клинические признаки, что и аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинидами. В большинстве случаев причиной заболевания оказывается метилдофа. При приеме этого препарата до 20% больных имеют положительную прямую пробу Кумбса, и у 1% наблюдается гемолитическая анемия. Положительная проба Кумбса при отсутствии признаков гемолиза не является противопоказанием к метилдофе.

Обычно анемия проходит через несколько недель после прекращения приема препарата. Б. Гаптены. Пенициллин и другие близкие по структуре антибиотики сорбируются на поверхности эритроцита. Если в крови

присутствуют антитела к пенициллину, то после назначения этого препарата, особенно в высоких дозах (10—30 млн МЕ/сут), может возникнуть Кумбс-положительная гемолитическая анемия.

В. Иммунные комплексы. Такие лекарственные препараты, как хинин, изониазид и фенацетин, способны индуцировать образование специфических антител класса Г<sup>М</sup> (иногда 1e0): при взаимодействии препарата с антителами образуются иммунные комплексы, которые оседают на поверхности эритроцитов. Поскольку эти антитела обычно относятся к

1ВМ, проба Кумбса будет положительной только по отношению к СЗ.

**IV. Серповидноклеточная анемия** и сходные синдромы вызваны структурной аномалией молекулы гемоглобина, в результате которой последний полимеризуется при снижении парциального давления кислорода. Это ведет к деформации эритроцитов, повышению вязкости крови и окклюзии мелких сосудов. Примерно 8% черных американцев гетерозиготны по серповидноклеточному гемоглобину (НЬА8) и 2—3% — по НЬС (НЬАС). Серповидноклеточный синдром связан с гомозиготностью по НЬ8 (НЬ88) или двойной гетерозиготностью (НЬ8-Р- талассемия, НЬ8С, НЬ80). А. Клинические проявления разнообразны. Заболевание обычно проявляется в младенческом или детском возрасте. Наблюдается задержка роста, повышенная чувствительность к инфекциям. У носителей гена серповидноклеточной анемии (гетерозиготность по НЬ8) клинические признаки заболевания отсутствуют, но повышен риск внезапной смерти во время тяжелой физической нагрузки. Серповидноклеточная анемия (гомозиготы НЬ88) характеризуется широким спектром проявлений от редких нетяжелых до частых угрожающих жизни приступов (см. п. 1У.В.2).

Б. Лабораторные данные. При серповидноклеточной анемии НЬ в пределах

50—100 г/л, при гетерозиготности по НЬ8 его уровень нормальный. Из-за высокого содержания ретикулоцитов СЭО часто несколько увеличен. Нередко наблюдается непрямая гипербилирубинемия и хронический нейтрофильный лейкоцитоз (10 000—20 000 ней-трофилов в 1 мкл с возрастанием до 30000—40 000 в 1 мкл во время болевых приступов). Количество тромбоцитов тоже может быть повышенным. При исследовании мазков периферической крови выявляется классическая картина искривленных серповидных эритроцитов; могут наблюдаться также тельца Говелла—Жолли, появление которых обусловлено функциональным аспленизмом, возникающим обычно к 10- му году жизни; присутствуют

мишеневидные эритроциты, особенно у больных с генотипом НЬ8С. С помощью электрофореза гемоглобина можно отличить гомозиготную серповидноклеточную анемию от гетерозиготного состояния или от других аномалий строения гемоглобина.

В. Лечение направлено на предупреждение острых и хронических осложнений заболевания. Показано, что гидроксимочевина повышает уровень фетального гемоглобина и снижает интенсивность гемолиза.

## **АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

В основе этой группы АС лежит нарушение (угнетение пролиферации эритроидных клеток костного мозга, часто в сочетании с нарушением со стороны других ростков вследствие опухолевого поражения костного мозга (лейкозы, миелокарциномы), аплазии, миелофиброза, а также при различных вариантах миелодисплазий (миелодиспластический синдром). В эту группу условно можно также отнести анемию с более сложными механизмами, одним из которых является костномозговая недостаточность. К ним могут быть причислены анемию у больных хронической почечной недостаточностью, некоторыми эндокринопатиями (гипопитуитаризм, гипотиреоз), гипернефромой. Основными критериями АС, связанного с костномозговой недостаточностью являются:

1. Лейкопения (нейтропения), при некоторых формах - лейкоцитоз.
2. Тромбоцитопения.
3. Ретикулоцитопения (при отсутствии признаков гемолиза).
4. Нормохромная анемия.
5. Геморрагический синдром.
6. Инфекционные осложнения.
7. Язвенно-некротические поражения слизистых оболочек.
8. Лимфоаденопатия (при гемобластозах, метастатическом поражении).
9. Спленомегалия (при гемобластозах).
10. Наличие бластных клеток в крови и/или костном мозге (при острых лейкозах).
11. Бледность костного мозга клеточными элементами, замещение костного мозга жировой тканью (при апластических анемиях).
12. Замещение костного мозга фиброзной тканью (при миелофиброзах).
13. Отсутствие клеток эритроидного ростка в костном мозге (при парциальной красноклеточной анемии).

- В патогенезе анемии при хронической почечной недостаточности имеет значение не только костномозговая недостаточность, то так же и другие

факторы (гемолиз на фоне ДВС-синдрома, дефицит железа вследствие кровопотерь)

- Миелодиспластический синдром (МДС) включен в данную группу условно, так как в основе данного синдрома лежит не угнетение костномозговой пролиферации, а нарушение процессов дифференцировки гемопоэтических клеток.

Анемия часто развивается при тяжелых диффузных поражениях печени, причем характер ее может быть различным, что зависит от особенностей сочетания ряда патогенетических факторов (нарушение витаминного баланса, повторные кровопотери, гемолиз, интоксикация).

Анемия при аддисоновой болезни обычно нормохромная, реже - гипохромная, с умеренной лейкопенией, относительным лимфоцитозом и эозинофилией. Развитие анемии - достаточно закономерное явление и у больных гипотиреозом.

В каждом конкретном случае правильная интерпретация условий развития анемии и ведущих диагностических критериев, а также умелое использование доступных лабораторных тестов способны существенно облегчить диагностический поиск.

При определении патогенетического варианта АС возможные ошибки, например, вследствие того, что нередко больным до расшифровки механизма и причины анемии назначают «антианемическую» терапию (препараты железа, витамина В12, гемотрансфузии), которая может менять картину крови и костного мозга. При этом показатели сывороточного железа, исследованные после назначения препаратов железа не отражают истинного содержания железа в сыворотке, что может влиять на дальнейший диагностический поиск. Аналогичная ситуация возникает при выявлении ретикулоцитоза у больных В12- дефицитной анемией, которым до расшифровки природы анемии были назначены инъекции витамина В12. Кроме того, применение витамина В12 (даже 1-2 инъекции) или фолиевой кислоты, в том числе и содержащих ее поливитамины (ундевит, декамевит) могут стирать характерную для мегалобластных анемий морфологическую картину костного мозга (отсутствие типичного мегалобластного кроветворения). Недочет этих факторов может вести к диагностическим ошибкам, затрудняя своевременное распознавание заболевания, лежащих в основе АС.

Для предупреждения подобных ошибок врач должен руководствоваться следующими положениями.

1. Не назначать лечение препаратами железа до определения уровня сывороточного железа. Если больной получает препараты железа их

необходимо отменить на 5-7 дней, после чего следует определить содержание железа в сыворотке.

2. Не назначать витамин В12 до подсчета количества ретикулоцитов и исследования костного мозга. При невозможности исследовать костный мозг

(категорический отказ больного и т.д.) и подозрение на В12 - дефицитную анемию можно произвести несколько инъекций витамина В12 с последующим повторным исследованием количества ретикулоцитов через 3-7 дней для выявления ретикулоцитарного криза, прогнозирующего хороший эффект от лечения и косвенно подтверждающего предполагаемый диагноз.

3. Не назначать при неясных анемиях одновременно препараты железа и витамин В12.

4. Не проводить трансфузии эритроцитов при отсутствии жизненных показаний.

Однако не во всех случаях удастся точно определить патогенетических механизмы АС или конкретное заболевание, что может быть связано с рядом факторов (объективные трудности, неадекватные методы исследования, ошибки в интерпретации и др.). В таких случаях для подтверждения предполагаемых заболеваний или синдромом, лежащим в основе различных анемий, необходимо выполнить ряд дополнительных методов исследования.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ У БОЛЬНЫХ АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Следует обратить внимание не на необходимость при первичном исследовании проводить полный клинический анализ крови, включающий определение количества гемоглобина, подсчет числа эритроцитов и ретикулоцитов, цветового показателя и показателя гематокрита, а также количества лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы и СОЭ. Существующая в поликлинике практика исследования только трех показателей (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ) не только не информативна, но и вредна, так как может привести к ошибочным заключениям. Фрагментарные исследования крови допустимы только при динамическом наблюдении за результатами терапии.

При установлении характера и причин развития анемий важен синдромный подход, включающий оценку числа лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы и величины СОЭ. При обнаружении, например, типичных для миело- и лимфопролиферативных заболеваний, как острых, так и хронических, трактовка генеза анемии не представит особых трудностей. Если при анемии имеются преходящая лейкомоидная реакция типа нейтрофильного лейкоцитоза и тромбоцитоза, это может помочь в диагностике острой постгеморрагической анемии, а выявление, наряду с

анемией, лейкопении и тромбоцитопении сразу вызывает обоснованное подозрение на аплазию кроветворения, или острый лейкоз, или гиперспленизм. Столь же велико и диагностическое значение величины СОЭ при анемиях. Например, если при приобретенной гемолитической анемии обнаруживается высокая СОЭ, то диагноз аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) становится почти очевидным. Нормохромная анемия без ретикулоцитоза при наличии высокой СОЭ характерен для множественной миеломы и других парапротеинемических гемобластозом. Высокая СОЭ наблюдается и при системной красной волчанке, гипернефроидном раке почки и сепсисе, которые часто протекают с анемией. Можно привести множество других примеров, доказывающих значимость комплексного анализа всех показателей периферической крови в диагностике анемий.

С помощью определения цветового показателя и разделения анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные возможно ограничить круг диагностических поисков.

Так, при обнаружении гипохромных анемий следует предполагать хроническую железодефицитную анемию, или сидеробластную, или свинцовую интоксикацию, или талассемию, а при обнаружении гиперхромных анемий ожидаются В12 или фолиево-дефицитные анемии и т.д. Необходимо однако отметить, что при современном инструментальном подсчете числа эритроцитов возможны ошибки в определении цветового показателя, дезориентирующие врача: и железодефицитные, и В12 - дефицитные анемии нередко оказываются нормохромными. В этой связи большое значение приобретает изучение врачом-лаборантом морфологии эритроцитов и ее описание в анализе крови. По факту обнаружения гипохромии и микроцитоза эритроцитов может быть диагностирован дефицит железа, а по обнаружению макроцитоза, мегалоцитоза, гиперхромии эритроцитов, колец Кебота, базофильной пунктации - дефицит витамина В12.

Многим гемолитическим анемиям свойственны определенные изменения морфологии эритроцитов: диагнозы серповидно-клеточной анемии, врожденного сфероцитоза, эллиптоцитоза, акантоцитоза основаны на обнаружении характерной морфологии эритроцитов и ретикулоцитоза. Это относится и к талассемии и нестабильным гемоглобинопатиям. Нередко вся необходимая для диагностики информация заложена уже в количественных и качественных показателях простого анализа периферической крови, что делает излишним проведение дальнейших углубленных исследований, которыми в настоящее время нередко злоупотребляют.

Врачи-терапевты часто недооценивают диагностического значения ретикулоцитоза. Между тем это очень важный показатель анализа крови,

отражающий интенсивность процесса образования эритроцитов. Он особенно усилен при всех гемолитических анемиях по механизму обратной связи. При железодефицитных анемиях, которые относятся к числу анемий со сниженной продукцией гемоглобина и эритроцитов, число ретикулоцитов обычно не повышено, за исключением периодов острых кровотечений, если они имеются.

Такие анемии, как апластическая, рефрактерная сидеробластная, парциальная красноклеточная и др., сопровождаются низким числом ретикулоцитов.

Динамика числа ретикулоцитов является критерием эффективности терапии анемий (особенно витамином В12 «пернициозной» анемии. Ретикулоцитарный криз обычно появляется на 5-7 день терапии витамином В12.

Число ретикулоцитов нарастает и в процессе лечения железодефицитной анемии препаратами железа, но не столь значительно.

При трактовке генеза анемий следует обязательно учитывать клинические данные, преморбидный фон, прием ряда лекарств. Развитие анемии у больного хронической почечной недостаточностью (ХПН) позволяет предполагать ее связь с ХПН, т.к. вероятность анемий другого генеза здесь минимальна, а развитие анемии у больного хроническим активным гепатитом - или гиперспленическую, или аутоиммунную, или фолиеводефицитную, или апластическую. Дифференциальный диагноз между ними не представляет особой сложности. Он основан на комплексной оценке всех показателей анализа крови, числа ретикулоцитов, пробы Кумбса, содержания фолиевой кислоты. При анемии у больной, страдающей СКВ, вряд ли следует ожидать дефицита витамина В12. Здесь более вероятно наличие АИГА.

К развитию определенных анемий имеют отношения лекарства. Так, левомецетин может быть причиной развития приобретенной апластической анемии, а антиревматические препараты, часто вызывающие эрозии и язвы в желудке и 12-перстной кишке и кровотечения из них - железодефицитных анемий. Ряд препаратов (метотрексат и другие цитостатики) могут вызывать дефицит фолиевой кислоты.

В дифференциальном диагнозе нормохромных анемий и в группе непосредственно гемолитических анемий большое значение имеет величина селезенки. Так, при наличии панцитопении и спленомегалии следует предполагать или острый лейкоз, или лимфому селезенки, или спленогенную цитопению, а при ее отсутствии - апластическую анемию, но

не исключается и острый лейкоз (дифференциальный диагноз проводится с помощью различий в лейкоцитарной формуле и в стернальном пунктате).

Особое внимание должно быть обращено на больных с нераспознанными причинами малокровия, так как именно в этой группе потенциально высока опасность злокачественных новообразований, в том числе малодоступных и трудно диагностируемых, раннее выявление которых является залогом успешного лечения. Именно поэтому больные с нераспознанными (неустановленными) причинами анемии должны быть всесторонне обследованы с применением всех имеющихся методов: рентгенологического, эндоскопического, ультразвукового, радиоизотопного и т.д. Необходимо повторно исследовать кал на скрытую кровь и яйца глистов (анкилостомидоз, печень). В ряде случаев возникает необходимость количественного определения кровопотери из желудочно-кишечного тракта с помощью радиоактивного хрома. Это прежде всего касается тех больных, обследование которых традиционными клинико-лабораторными методами не позволяет выявить причину анемии.

Метод оценки степени кровопотери с помощью радиоактивного хрома дает возможность обнаружить в кале очень небольшие количества крови - в 10 раз меньше выявляемых с помощью обычно используемых в лабораторной практике методов.

Нераспознавание ведущей роли анемии может привести к серьезным диагностическим ошибкам. Так, «анемическое сердце» (функциональные систолические шумы, миокардиодистрофия, относительная недостаточность митрального клапана) может обусловить ошибочный диагноз ревматической недостаточности митрального клапана. С внедрением эхокардиографии такие ошибки встречаются реже. По мере ликвидации анемии интенсивность систолического шума, связанного с ней, как правило, уменьшается.

Любопытна патогенетическая связь анемий с ишемической болезнью сердца (ИБС). Проявления гемической гипоксии приводят к утяжелению стенокардии, а купирование анемии смягчает ее течение. Вместе с тем, как это ни парадоксально, анемия влияет и положительно на течение ИБС, разжижая кровь и уменьшая опасность коронарных тромбозов.

Существенным недостатком ведения больных с анемиями в терапевтической практике является констатация анемии без анализа компенсаторной активности эритропоэза. Оценка активности эритропоэза имеет значение как в диагностике анемии, так и при последующем анализе эффективности проводимой терапии.

Имеются достаточно сложные методики определения активности эритропоэза. К ним относятся изучение распределения внутривенно введенного железа-59 (при активном эритропоэзе железо-59 поступает в костный мозг позвоночника и быстро включается в эритроциты, при неэффективном эритропоэзе оно лишь пассивно депонируется в печени, не поступая в костный мозг). В гематологических стационарах с помощью стерильной пункции проводится изучение соотношения лейко- и эритропоэза (в норме 4:1). При активации эритропоэза это соотношение меняется в пользу увеличения эритропоэтических клеток.

Вместе с тем существуют простые информативные критерии оценки активности эритропоэза, доступные любой клинической лаборатории, по показателям крови. К ним относятся:

- 1) количество ретикулоцитов и их динамика;
- 2) полихроматофия эритроцитов;
- 3) появление в крови ядерных эритроцитов-нормоцитов.

Активно работающий эритропоэзе «в спешке» перенапряжения продуцирует недостаточно насыщенные гемоглобином эритроциты - возникает феномен их полихроматофилии. При тяжелых анемиях, напряженном эритропоэзе в кровь могут поступать ядерные эритроциты-нормоциты. Их определение проводится в мазке крови при подсчете на 100 или 200 лейкоцитов. Следует отметить, что при миелокарцинозах также возникает нормоцитоз крови, имеющий существенное диагностическое значение в распознавании этой сложной клинической ситуации. Главным показателем изучения активности эритропоэза в приведенной триаде признаков является определение количества ретикулоцитов. Схема этого положения весьма проста. В норме количество ретикулоцитов достигает 1%, или 10 на 1000 эритроцитов. Если нет эритропоэза, то нет и ретикулоцитов - их количество стремится к нулю. При активации эритропоэза растет количество ретикулоцитов. Для гемолитических анемий характерно постоянное увеличение количества ретикулоцитов (за исключением редких ситуаций арегенераторного криза). В ходе эффективной терапии (препараты железа при железодефицитных анемиях, витамин В12 или фолиевая кислота при мегалобластных анемиях) количество ретикулоцитов возрастает - максимум их увеличения на 5-7-й день от начала терапии называется ретикулоцитарным кризом. Увеличение количества ретикулоцитов предшествует последующему росту количества эритроцитов, являясь прогностическим показателем.

При хронической железодефицитной анемии в ходе терапии препаратами железа ретикулоцитарных криз весьма умеренный (3-5%), при мегалобластных анемиях и лечении витамином В12 или фолиевой кислотой - значительно большей (10-30%).

Интенсивность транзиторного увеличения количества ретикулоцитов в крови

(ретикулоцитарный криз) при адекватной терапии с активацией эритропоэза зависит от исходного уменьшения уровня эритроцитов: чем он меньше, тем во время активной терапии выше ретикулоцитарный криз и наоборот. Это возрастание уровня ретикулоцитов убедительно демонстрирует пример мегалобластных анемий. Вместе с тем в случае железодефицитной анемии с количеством эритроцитов  $4,5 \times 10^{12}$  /л, уровень гемоглобина 85 г/л при лечении препаратами железа увеличение количества ретикулоцитов, возможно, не произойдет; контролем эффективности проводимой терапии в этом примере явится прирост уровня гемоглобина (ежедневный прирост в среднем на 5 г/л).

При гемолитических анемиях увеличение количества ретикулоцитов не всегда свидетельствует об уменьшении степени анемии, так как усиленная продукция эритроцитов напряженным эритропоэзом может быть нивелирована патологическим гемолизом. Острые постгеморрагические анемии характеризуются спонтанным транзиторным ретикулоцитозом (используя для эритропоэза депо железа). Многолетний опыт показывает, что как в поликлинике, так и в условиях терапевтического стационара для оценки активности эритропоэза почти не используется весьма простое по методике определение количества ретикулоцитов. Следует подчеркнуть, что определение этого показателя необходимо проводить в динамике!

Представляет практический интерес констатация трех уровней проявлений анемии (А.Г. Даштаянц), имеющих диагностическое значение.

1. Неспецифические проявления гемической гипоксии, характерные для любых анемий (слабость, снижение работоспособности, сердцебиение, головокружение, обмороки и др.), зависящие от темпов развития анемии. При медленном развитии анемии организм больного адаптируется даже к весьма низким показателям эритроцитов и гемоглобина.
2. Специфические клинические проявления. Так, например, бледность кожи и слизистых в сочетании с тканевым дефицитом железа (извращение вкуса, койлонихии и др.) характерна для железодефицитных анемий. Бледно-желтушная окраска кожи в сочетании с глосситом, проявлениями фуникулярного миелоза наблюдается при болезни Аддисона-Бирмера.
3. Специфические изменения показателей крови. Гипохромно-микроцитарный тип анемии в сочетании с гипоферремией характерен для железодефицитных анемий, гиперхромно-макроцитарный тип анемии в сочетании с гиперферремией - для мегалобластных анемий, микросфероцитоз и овалоцитоз эритроцитов - для соответствующих хронических гемолитических анемий. Главный диагностический критерий В12-дефицитных анемий - констатация мегалобластного эритропоэза. Анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов - неспецифические признаки любой анемии (чем тяжелее любая анемия, тем эти изменения эритроцитов более выражены).

Клинические данные, получаемые путем целенаправленного опроса и осмотра больного, в сочетании с данными анализа периферической крови

составляют основу для предположительного диагноза, который затем верифицируется на основании определенных критериев, или отвергается. Врач не может позволить себе ограничиться первым этапом диагностики, т.е. предположительным диагнозом, и не должен назначать лечение, пока диагноз не будет доказан. На основании полученных результатов дополнительного обследования с учетом конкретной клинической ситуации врач должен сформулировать развернутый клинический диагноз, в котором следует отразить характер основного заболевания, патогенетический вариант АС, наличие осложнений, сопутствующие заболевания и т.д.

Примеры формулировки диагнозов:

Миома матки, дисфункциональные маточные кровотечения, железодефицитная анемия;

Дивертикулез толстого кишечника, В12-дефицитная анемия, ИБС, стенокардия II-III функционального класса;

Хронический лимфолейкоз с поражением костного мозга, лимфоузлов, селезенки, печени, лечебный хлорбутином, вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения.

Хронический гломерулонефрит в фазе терминальной почечной недостаточности, анемия, азотемия, артериальная гипертония.

Список литературы:

1. Е.Д. Гольдберг «Справочник по гематологии»
2. «Справочник по гематологии» под ред. А.Ф. Романова