

**Л.Б. Филатов**

**АНЕМИИ**

**Методическое пособие для врачей**

**Екатеринбург**

Л.Б. Филатов Анемии. Методическое пособие для врачей. Екатеринбург. – 2006. – 91 с.

В работе рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения основных видов дефицитных анемий и дефицитных состояний. Большое внимание уделено **железодефицитной анемии**, занимающей первое место в структуре анемий по частоте, анализируется проблема диагностики и выявления причины заболевания.

Дан алгоритм дифференциальной диагностики **гипохромных анемий**.

Значительное место в работе занимают **мегалобластные анемии**, предложен алгоритм диагностики **витамин–В<sub>12</sub>–дефицитной анемии** и **фолиево-дефицитной анемии**. Обосновывается важность своевременной диагностики: обратимость неврологических изменений при **витамин–В<sub>12</sub>–дефицитной анемии** возможна лишь при оперативно начатой терапии. Ставится вопрос о необходимости скрининга **дефицита витамина В<sub>12</sub>**.

Описаны этапы диагностики **нормохромных нормоцитных анемий**.

В разделе, посвящённом **анемии при хронических болезнях, хронической почечной недостаточности, эндокринной патологии** акцент сделан на специфике клинической картины. Особо выделены **анемии при костномозговой инфильтрации** (при опухолях, гематологических заболеваниях, метаболических болезнях, милиарном туберкулёзе, саркоидозе).

Часть работы отведена **гемолитическим анемиям**, особенностям их диагностики. Определён круг заболеваний, при которых может развиваться **шистоцитоз**. Углублённо представлена клиника и диагностика жизнеугрожающего без оперативно проведенного адекватного лечения заболевания – **тромботической тромбоцитопенической пурпуры**, относящейся к **тромботическим микроангиопатиям**, характеризующимся сочетанием **микроангиопатической гемолитической анемии с тромбоцитопенией**.

Актуальные темы **анемия при ВИЧ, при заболеваниях печени, у пожилых людей** кратко рассмотрены в приложениях.

Работа предназначена для терапевтов.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Классификация анемий .....	5
Часть I. Гипохромные микроцитные анемии.....	6
1. Дефицит железа/ Железодефицитная анемия.....	6
1.1.Причины дефицита железа/ ЖДА.....	8
1.2.Клиника дефицита железа/ ЖДА .....	12
1.3.Диагностика дефицита железа/ ЖДА .....	15
1.4.Лечение дефицита железа/ ЖДА .....	19
2. Дифференциальная диагностика гипохромных анемий.....	28
Часть II. Гиперхромные/ макроцитные анемии .....	30
1. Дефицит витамина В <sub>12</sub> / В <sub>12</sub> -дефицитная анемия .....	30
1.1.Причины дефицита витамина В <sub>12</sub> .....	32
1.2.Клиника дефицита витамина В <sub>12</sub> .....	35
1.3.Диагностика дефицита витамина В <sub>12</sub> .....	38
1.4.Лечение дефицита витамина В <sub>12</sub> .....	43
2. Фолиеводефицитная анемия.....	47
2.1.Причины дефицита фолиевой кислоты .....	48
2.2.Клиника фолиеводефицитной анемии .....	48
2.3.Диагностика фолиеводефицитной анемии .....	49
2.4.Лечение фолиеводефицитной анемии.....	49
Часть III. Нормохромные нормоцитные анемии .....	51
1. Анемии вследствие сниженной продукции эритроцитов костным мозгом.....	52
1.1. Анемии со сниженной продукцией эритропоэтина .....	52
1.1.1. Анемия при хронической почечной недостаточности .....	52
1.1.2. Анемия при эндокринных заболеваниях .....	54
1.2. Анемии со сниженной чувствительностью к эритропоэтину .....	54
1.2.1. Анемия при хронических болезнях .....	54
1.2.2. Анемия при инфильтративных процессах .....	58
1.3. Анемии, вызванные костно-мозговой недостаточностью .....	59
1.3.1. Апластическая анемия.....	59
1.3.2. Парциальная красноклеточная аплазия .....	61
2. Гемолитические анемии .....	62
2.1.Общая характеристика ГА .....	62
2.2. Клиника гемолитической анемии .....	65
2.3. Диагностика гемолитической анемии .....	66
2.4. Шистоцитоз .....	68
2.5. Тромботическая микроангиопатия .....	69
2.6. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура .....	70
Приложение 1 Анемия при ВИЧ .....	81
Приложение 2. Анемия при болезнях печени .....	82
Приложение 3. Анемия у пожилых .....	83

Приложение 4. Уровни доказательности рекомендаций .....	85
Список сокращений .....	86
Цитируемая литература.....	87

## КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

**АНЕМИЯ** – снижение концентрации гемоглобина (Hb) в крови по сравнению с нормальным уровнем у людей данного возраста и пола<sup>1</sup>. **Критерии анемии** Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001 г.)<sup>2</sup>:

- мужчины: Hb < 130 г/л,
- женщины: Hb < 120 г/л.

Существуют различные **классификации анемий**, в основе одной из них – *причины* анемии:

1. **анемия вследствие кровопотери,**
2. **анемии вследствие недостаточной продукции эритроцитов костным мозгом,**
3. **анемии вследствие укорочения жизни эритроцитов при достаточной продукции их костным мозгом.**

В клинической практике широко используется деление анемий *по содержанию гемоглобина в эритроците* или *цветовому показателю* (последний показатель в настоящее время используется только в СНГ):

1. **гипохромные анемии,**
2. **нормохромные анемии,**
3. **гиперхромные анемии.**

В связи с широким внедрением в практику анализаторов крови применяется группировка анемий *в зависимости от объёма эритроцитов*, которая в значительной степени пересекается с предыдущей классификацией и часто с ней объединяется:

1. **микроцитные гипохромные,**
2. **нормоцитные нормохромные,**
3. **макроцитные гиперхромные.**

### **КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ ПО ТЯЖЕСТИ:**

- **лёгкая:** Hb – 130/120 – 90 г/л;
- **средняя:** Hb – 70–90 г/л;
- **тяжёлая:** Hb < 70 г/л.

## ЧАСТЬ 1. ГИПОХРОМНЫЕ МИКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ

### КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ:

1. железodefицитная анемия,
2. сидеробластные анемии,
3. анемия, связанная с нарушением синтеза или утилизации порфиринов: наследственные (эритропоэтические порфирии) и приобретённая (свинцовая интоксикация),
4. талассемии.

Первые три группы относятся к **анемиям с недостаточной продукцией эритроцитов**, четвёртая – к **анемиям с укороченным жизненным циклом эритроцитов** (гемолитическим анемиям).

При длительном течении нередко гипохромной и микроцитной становится **анемия при хронических болезнях (АХБ)**.

### 1. ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА/ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

**Частота дефицита железа** – 5,6% (женщины до 50 лет – 14,8%, мужчины этой же возрастной группы – 1,1%, старше 50 лет – 0,9%) была выявлена в результате обследования 1296 человек (репрезентативная выборка была проведена среди жителей Каталонии)<sup>3</sup>.

ЖДА занимает первое место в структуре анемий по частоте.

**Данные екатеринбургского городского гематологического центра:** в 1999 году ЖДА была выявлена у 2720 человек (92,7%) из 2933 пациентов с диагнозом анемия, женщины составляют 96% больных с ЖДА. Возрастная структура этой группы больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЖДА ПО ВОЗРАСТУ

(по данным городского гематологического центра г. Екатеринбурга)<sup>1</sup>

Возраст	Доля, %
15–30 лет	46
31–50 лет	34
51–65 лет	14
старше 65 лет	6

<sup>1</sup> Данные подготовлены Бачуриной Л.Г., врачом-гематологом городского гематологического центра г. Екатеринбурга

**ОБМЕН ЖЕЛЕЗА.** – Общее содержание железа в организме человека регулируется контролируемым всасыванием железа в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкого кишечника. Необходимость регулирования связана с отсутствием у человека механизма выведения избыточного железа. **Всасываемость железа** из пищи варьируется от <1% до >50% в зависимости от потребности организма в железе. **Транспорт железа в крови** осуществляется трансферрином, затем оно передаётся в клетку с помощью белка–трансферринового рецептора, находящегося на мембране клеток. **Избыток железа** хранится в молекулах ферритина или в его нерастворимой форме – гемосидерине.

**Физиологические потери железа** в организме происходят в результате слущивания клеток эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). **Общее содержание железа в организме:** мужчины – 50 мг/кг, женщины – 42 мг/кг<sup>4</sup>, у мужчины с массой тела 80 кг – 4 г железа, у женщины с массой тела 55 кг – 2,3 г.

Данные о поступлении железа в организм, о его расходовании, формах, распределении в организме содержатся в таблицах 2–4.

Таблица 2

**ПРИХОД/РАСХОД ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ**

Приход/Расход	Количество железа
Всасывается из пищи	не более 2 мг в сутки
Физиологические потери	1 мг в сутки
Menses	15–30 мг (30-60 мл крови)
Беременность	700–800 мг
Лактация	30 мг в месяц

Таблица 3

**ФОРМЫ ЖЕЛЕЗА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ОРГАНИЗМЕ<sup>5</sup>**

Форма	Количество, мг/кг массы тела	
	мужчины	женщины
Ферритин	9	4
Гемосидерин	4	1
Трансферрин	< 1	< 1
Гемоглобин	31	31
Миоглобин	4	4
Дыхательные ферменты клеток	2	2

Таблица 4

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ<sup>6</sup>**

<b>Ткань/орган/клетки (форма железа)</b>	<b>Количество железа, мг</b>
Костный мозг	300
Макрофаги	600
Печень	1000
Плазма (трансферрин)	3
Мышцы (миоглобин)	300
Циркулирующие эритроциты (гемоглобин)	1800

**1.1. ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ ЖДА****I. ПОТЕРЯ КРОВИ:**

- длительные и обильные месячные, метроррагии,
- кровопотеря из ЖКТ,
- почечные потери (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, мочекаменная болезнь),
- лёгочные потери (чаще – кровохаркание, может быть кровоизлияние в базальную мембрану альвеол при идиопатическом лёгочном гемосидерозе, синдроме Гудпасчера),
- носовые кровотечения,
- кровоточивость дёсен,
- донорство, кровопускание,
- гемодиализ.

**II. ПОВЫШЕННЫЙ РАСХОД:**

- пубертатный период,
- беременность,
- лактация.

**III. ВРОЖДЁННЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА** обусловлен недостаточным количеством железа, полученным от матери.

**IV. НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ:**

- целиакия (глютеновая болезнь),
- гастрэктомия с выключением двенадцатиперстной кишки,
- резекция тонкого кишечника.

**V. НЕДОСТАТОК ЖЕЛЕЗА В ПИЩЕ** (особенно важен у новорожденных).



Характеристика основных причин ЖДА по данным Британского общества гастроэнтерологов дана в таблице 5.

Таблица 5

**НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИЧИНЫ ЖДА<sup>7</sup>**

Причина	Частота, %
<b>Кровопотеря не из ЖКТ</b>	
Менструация	20–30
Донорство	5
Гематурия	1
Носовые кровотечения	< 1
<b>Кровопотеря из ЖКТ</b>	
Кровопотеря после приёма аспирина	10–15
Карцинома толстого кишечника	5–10
Карцинома желудка	5
Язва желудка	5
Ангиодисплазия	5
Эзофагит	2–4
Эзофагиальная карцинома	1–2
Васкулярная эктазия антрального отдела желудка	1–2
Опухоли тонкого кишечника	1–2
Анкилостомоз	< 1
Карцинома прямой кишки	< 1
<b>Нарушение всасывания</b>	
Глютеновая болезнь	4–6
Гастрэктомия	< 5
<i>Helicobacter pylori</i>	< 5
Резекция кишечника	< 1
Избыточный рост бактерий	< 1

Рассмотрим подробнее некоторые причины дефицита железа.

### **ПОТЕРЯ КРОВИ**

**Потеря крови во время месячных**, превышающих по продолжительности 4–5 дней (более 60 мл крови) или возникающих с интервалом менее 26 дней, ведёт к дефициту железа. При месячной кровопотере более 60 мл потеря железа будет превышать поступление его с пищей. *Пример:* если в период месячных теряется 40 мг железа/80 мл крови (при возможности возмещения в месяц 30 мг же-

леза), то дефицит железа в месяц составит 10 мг, в год – 120 мг, за 10 лет – 1200 мг. При массе тела 55 кг в организме женщины должно быть 2310 мг железа (55(кг)×42(мг/кг)). Следовательно, при рассмотренном объеме кровопотери за 10 лет организм потеряет половину необходимого запаса железа.

**Потеря крови из ЖКТ** – главная причина ЖДА у женщин в менопаузе и мужчин в развитых странах. **Причины кровопотери из ЖКТ:** язвы; эрозии; геморрой; опухоли; полипы; варикозно расширенные вены пищевода; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; дивертикулы; дивертикул Меккеля; алкогольный гастрит; ангиодисплазия (может быть в любой части ЖКТ, но чаще всего – в слепой кишке или в восходящем отделе толстого кишечника); сосудистая эктазия антрума (необходимо гистологическое подтверждение); диффузная гипертрофия слизистой желудка (болезнь Менетрие); инвазия *Ancylostoma duodenale*; кровопотеря, вызванная лекарством. Кровотечения, спровоцированные аспирином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), не всегда возникают при наличии язвы, хроническая кишечная кровопотеря связана с повышением проницаемости стенки тонкого кишечника.

**Потеря крови при гемодиализе.** – Ежегодная потеря крови во время гемодиализа и забора крови для тестирования может достигать 2500 мл<sup>8</sup>.

## **НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА**

**Целиакия (глютеновая болезнь)** – хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью белка (глутена) клейковины злаков с развитием диффузной атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и связанного с ней синдрома малабсорбции (нарушения всасывания). Целиакия часто возникает без симптомов со стороны ЖКТ (атипичная форма), отношение типичных симптомов к атипичным 1:2,5. Анемия может быть единственным проявлением болезни. **Частота возникновения целиакии в большинстве районов мира** составляет 1 случай на 100–300 человек<sup>9</sup>. **Отношение диагно-**

**стированных к недиагностированным случаям целиакии** в Европе колеблется от 1:5 до 1:13<sup>10</sup>. Ежегодное выявление случаев целиакии в течение года в г. Санкт – Петербурге – от 2 до 5 человек<sup>11</sup>. Частота выявления целиакии в результате скрининга, проведённого в группе из 28 тысяч человек в странах Европы, – 1 больной на 184 человека<sup>12</sup>.

### **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА:**

- **повышенное потребление железа:** беременные, кормящие женщины, подростки (быстрый рост);
- **приём лекарств:** аспирин, другие НПВП (например, ибупрофен), кортикостероиды;
- **особенности питания:** вегетарианство, диеты;
- **интенсивная физическая нагрузка:** бег, плавание на длинную дистанцию.

### **ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА:**

**I ЭТАП (прелатентный) – расходуется резервный фонд железа:**

- концентрация железа в сыворотке в норме;
- снижение концентрации ферритина в сыворотке.

**II ЭТАП (латентный) – клинический дефицит железа:**

- **снижается тканевое и транспортное железо:**
  - снижение концентрации железа в сыворотке;
  - повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- **появляются симптомы тканевого дефицита железа.**

**III ЭТАП – железodefицитная анемия.**

## **1.2. КЛИНИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ ЖДА**

**I. Анемический синдром:**

- слабость, утомляемость;
- одышка, сердцебиение при нагрузке;
- головокружение, потемнение в глазах при быстром вставании и в душном помещении;
- пульсация в висках, шее;

- головная боль;
- возможно ослабление внимания, ухудшение памяти, снижение умственной работоспособности;
- утяжеляется течение ишемической болезни сердца;
- бледность кожи и слизистых;
- систолический шум при аускультации сердца;
- “шум волчка” на ярёмной вене.

## **II. Сидеропенический синдром:**

- извращение вкуса, обоняния;
- **кожа:** сухость, трещины на кончиках пальцев, подошвах;
- **рот:** трещины в углах рта;
- **язык:** может быть покраснение кончика языка, трещины;
- **волосы:** тусклые, секутся, возможно – выпадение;
- **ногти:** слоятся, поперечная исчерченность, волнистость после маникюра, койлонихии;
- **зубы:** темнеет эмаль, развивается кариес, крошатся;
- **ЖКТ:** дисфагия;
- **мышцы:** мышечная слабость, неспособность удерживать мочу при смехе, кашле;
- субфебрилитет (иногда);
- отёки ног;
- голубые склеры.

У части больных с железодефицитной анемией описывается связь с синдромом “беспокойных ног” (Restless Legs Syndrome), который характеризуется потребностью двигать ногами из-за возникающего в них ощущения дискомфорта, в основном в вечернее и ночное время<sup>13</sup>.

### **Результаты лабораторных исследований:**

- *гипохромия эритроцитов* (цветовой показатель  $< 0,8$  или снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH)  $< 24$  пг);
- *микроцитоз:* снижение среднего объёма эритроцита (MCV)  $< 85$  фл – фемтолитр ( $10^{-15}$  литра);
- *увеличение показателя распределения эритроцитов по объёму* (RDW)  $> 16\%$ ;

- *лейкопения* до  $3,0 \times 10^9$  л (иногда);
- *тромбоцитоз* (у больных с существенной кровопотерей);
- *тромбоцитопения* (чаще возникает у детей и подростков, но может встречаться и у взрослых);
- *ретикулоциты* (количество чаще нормальное, может быть повышенным после кровотечения/ в начале терапии препаратами железа);
- *снижение концентрации железа в сыворотке*;
- *увеличение ОЖСС*;
- *снижение концентрации ферритина в сыворотке*;
- *повышение растворимых трансферриновых рецепторов (РТР)*, имеет значение для диагностики дефицита железа при беременности и дифференциальной диагностики с анемией при хронических болезнях (тест мало доступен в нашей стране);
- *увеличение концентрации цинк-протопорфирина эритроцитов* (тест мало доступен в нашей стране);
- *снижение количества сидеробластов в костном мозге* < 15%.

**ЖДА – ГИПОХРОМНАЯ МИКРОЦИТНАЯ АНЕМИЯ, характеризующаяся:**

- **снижением концентрации железа в сыворотке,**
- **увеличением ОЖСС,**
- **снижением концентрации ферритина в сыворотке.**

**ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ**

**Критерии анемии при беременности ВОЗ:**

- **анемия:** Hb < 110 г/л;
- **тяжёлая анемия:** Hb < 70 г/л;
- **очень тяжёлая анемия** (неотложное состояние с риском развития застойной сердечной недостаточности): Hb < 40 г/л.

**Критерии анемии при беременности** Американских центров по профилактике и лечению болезней (The American Centers for Disease Control and Prevention, 1998 г.):

- **первый триместр:** Hb < 110 г/л, гематокрит < 33%,
- **второй триместр:** Hb < 105 г/л, гематокрит < 32%,
- **третий триместр:** Hb < 110 г/л, гематокрит < 33%.

Важно выявить наличие анемии и оценить запасы железа в организме в первом триместре, так как во втором и третьем тримест-

ре концентрация ферритина не достоверна – остаётся нормальной даже при наличии признаков дефицита железа в костном мозге. Тесты для определения сывороточного железа и ОЖСС также имеют низкую чувствительность при беременности. Для диагностики может быть полезным определение растворимых трансферриновых рецепторов или концентрации цинк-протопорфирина эритроцитов, но эти тесты пока мало доступны в нашей стране.

**Частота ЖДА в период беременности:** в России – 38,9%<sup>14</sup>; в развитых странах – 23%<sup>15</sup>.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА**

### ***I. Потенциальные последствия дефицита железа в возрастной группе от 12 до 19 лет***<sup>16</sup>:

- снижение выносливости, устойчивости к физическим нагрузкам;
- ухудшение работоспособности;
- нарушение температурной регуляции;
- ослабление иммунитета;
- повышенный риск инфекций;
- проблемы роста и развития;
- ослабление когнитивных функций и памяти;
- ухудшение успеваемости в школе;
- увеличенная абсорбция свинца и кадмия;
- возрастает риск развития осложнений при беременности, включая преждевременные роды, замедленный рост плода.

### ***II. Возможные последствия дефицита железа при беременности, во время и после родов***<sup>17</sup>

- хроническая плацентарная недостаточность, связанные с ней хроническая гипоксия и синдром задержки внутриутробного развития плода (18–24%);
- угроза невынашивания и преждевременных родов (11–42%);
- гестоз (40–50%);
- нарушение сократительной активности матки (10–15%);
- несвоевременное излитие околоплодных вод (8–10%);
- гипотонические кровотечения (7–8%);
- возрастает риск гнойно-воспалительных осложнений (эндометрит – 12%, мастит – 2%);
- гипогалактия (38%).

### **1.3. ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ЖДА**

#### **ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:**

**выявление факторов риска, симптомов, причин дефицита железа/ЖДА.**

#### **I. ТЩАТЕЛЬНЫЙ РАССПРОС ПАЦИЕНТА**

**Вопросы, которые следует задать пациенту:**

**А. Определение давности дефицита железа/ЖДА** (дефицит железа/ЖДА в раннем детстве, школе, подростковом периоде, во время беременности).

1. Была ли анемия раньше? Проводилось ли лечение препаратами железа?

2. Был ли эффект от терапии? (Если нет – следует удостовериться в наличии дефицита железа, исключить талассемию).

3. Ели ли Вы в детстве/ во время беременности землю, глину, песок, уголь, мел?

4. Было ли в детстве ночное недержание мочи (у девочки)?

**В. Выявление факторов риска/причин развития дефицита железа/ЖДА:**

1. Есть ли анемия у Вашей матери? Если есть, то какая?

2. Каким по счёту ребёнком у своей матери Вы родились? Если не первым, то какая разница в возрасте между Вами и старшими братьями/ сёстрами?

3. Сколько дней продолжаются месячные? Их интенсивность? Интервал между ними?

4. Сколько было родов? Какой между ними интервал?

5. Есть ли кровоточивость дёсен при откусывании пищи, чистке зубов? Как часто? Сколько лет?

6. Бывают ли носовые кровотечения? Как часто? Сколько лет?

7. Была ли когда-нибудь рвота “кофейной гущей”, мелена?

8. Замечали ли кровь в кале?

9. Бывает ли кровавая или чёрная моча?

10. Не было ли кровохарканья?

11. Не являетесь ли Вы донором?

12. Принимали ли Вы аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты?

13. Соблюдаете ли Вы какую-либо диету?

14. Не проводилась ли Вам гастрэктомия? Резекция желудка?

### **С. Выявление симптомов дефицита железа/ЖДА:**

1. Существует ли у Вас потребность есть мел, крупы, сырые макароны, тесто, золу, пепел (от жжёной бумаги, сигарет), резину?

2. Нравятся ли Вам необычные запахи (например, бензина, ацетона, краски, выхлопных газов, извести, хлорки, сырости)?

3. Возникают ли у Вас трещины в углах рта?

4. Есть ли потребность запивать сухую пищу?

5. Не слоятся и не ломаются ли Ваши ногти?

6. Выпадают ли у Вас волосы?

7. Зубы не ломаются и не крошатся?

8. Удерживаете мочу при смехе и кашле?

## **II. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРОСА**

### **(уточнение причины дефицита железа/ЖДА):**

1. Наличие 3 и более старших братьев/сестёр и/или разница в возрасте со старшим братом/ сестрой менее 3 лет.

2. Установление источника кровопотери (ответы на вопросы II.1–9):

2.1. обильные, частые месячные (> 4–5 дней (> 60 мл крови) или интервал < 26 дней);

2.2. роды: 4 и более родов/ интервал между родами < 3 лет;

2.3. кровоточивость носа (необходимо учитывать продолжительность);

2.4. кровоточивость дёсен;

2.5. рвота “кофейной гущей”, мелена;

2.6. геморрой, кровь в кале;

2.7. моча красного или чёрного цвета;

2.8. кровохаркание;

2.9. донорство (продолжительность и частота сдачи крови);

2.10. гемодиализ.

3. Приём противовоспалительных препаратов.



4. Дефицит железа в пище (диета, вегетарианство).
5. Гастрэктомия, резекция желудка.

### **III. ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА.**

#### **Лабораторные тесты диагностики дефицита железа/ЖДА:**

1. концентрация железа в сыворотке,
2. ОЖСС,
3. концентрация ферритина в сыворотке,
4. растворимые трансферриновые рецепторы в сыворотке.

**ДИАГНОЗ ЖДА** устанавливается при наличии у больного анемии с клиническими и/или лабораторными признаками дефицита железа.

**Если** при расспросе **не выявлена причина дефицита железа/ЖДА**, необходим переход ко второму этапу диагностики, цель которого (поиск и уточнение причины) обусловлена вторичностью дефицита железа/ЖДА.

#### **ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:**

#### **поиск/подтверждение причины дефицита железа/ЖДА**

**I. СКРИНИНГ ГЛЮТЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ** – все пациенты с ЖДА (уровень доказательности B – см. приложение 4)<sup>18</sup>.

При выявлении эндомизиальных антител или при невозможности исследования диагноз подтверждается биопсией тонкого кишечника при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС).

#### **II. ИССЛЕДОВАНИЕ ЖКТ:**

1. Мужчины любого возраста и женщины в менопаузе – исследование проводить обязательно<sup>19</sup>:

- ФКС или ирригоскопия (уровень доказательности A)<sup>20</sup>.

*Примечание:* ФКС имеет преимущество в обнаружении ангиодисплазии и позволяет сделать биопсию в любом месте, ирригоскопия является приемлемым альтернативным методом исследования (уровень доказательности B)<sup>21</sup>.

- ФГДС (уровень доказательности A)<sup>22</sup>.
2. Женщины до менопаузы:
- ФГДС (при наличии соответствующей симптоматики).

- ФКС (при наличии симптомов, семейном анамнезе (два близких родственника с диагнозом карцинома толстого кишечника или один родственник, заболевший до 45 лет)) (уровень доказательности В)<sup>23</sup>.

*Примечание: при выявлении патологии (за исключением карциномы и глютеновой болезни) посредством ФГДС необходимо делать ФКС, так как нередко имеется сочетанная патология верхних и нижних отделов ЖКТ.*

3. Пациентам с персистенцией ЖДА при терапии препаратами железа и коррекции возможных причин дефицита железа (меноррагии, донорство, диета) рекомендуется проводить ФГДС + ФКС.

4. Осмотр проктолога необходим всем больным, но в большинстве случаев он может быть отсрочен до ФКС.

5. Отмена НПВП с последующим мониторингом уровня гемоглобина. Эта мера не всегда быстро приводит к купированию проявлений хронического воспаления тонкого кишечника. Если отмена невозможна, целесообразен перевод на ингибиторы циклооксигеназы-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб), это уменьшит побочный эффект. Однако, их использование не устраняет полностью развитие энтеропатии.

6. Рентгенологическое исследование тонкого кишечника используется редко, исключение составляет подозрение на болезнь Крона.

7. Если пациент был в Средней Азии, странах Закавказья или в тропических странах, необходим анализ кала на яйца гельминтов для исключения инвазии *Ancylostoma duodenale*.

8. Колонизация *Helicobacter pylori* может нарушать всасывание железа и приводить к ЖДА. Если при ФГДС и ФКС патологии не выявлено, может быть решён вопрос об эрадикации *H. pylori* (уровень доказательности С)<sup>24</sup>.

9. При негативных результатах ФГДС и ФКС для исследования тонкого кишечника применяется капсульная эндоскопия.

10. В случае развития зависимой от переливания крови ЖДА необходимы следующие исследования:

- мезентериальная ангиография для обнаружения сосудистых изменений,

- диагностическая лапаротомия с внутриоперационной эндоскопией.

*Примечание: исследование кала на скрытую кровь не имеет значимости при диагностике ЖДА из-за низкой чувствительности и специфичности.*

### **III. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕК:**

1. Общий анализ мочи рекомендован для всех пациентов с ЖДА, так как 1% больных имеет опухоль мочевыводящих путей,

2. Если в моче обнаружена микрогематурия – УЗИ почек, при необходимости проводится внутривенная урография и/или компьютерная томография.

3. Анализ мочи на гемосидерин.

### **IV. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЁГКИХ:**

1. Анализ мокроты на гемосидерин (при отсутствии мокроты – исследование промывных вод бронхов на гемосидерин) необходим при наличии лёгочной симптоматики в сочетании с дефицитом железа, либо в случае неясного источника кровопотери при дефиците железа;

2. В особо трудных случаях – биопсия лёгкого с целью выявления идиопатического лёгочного гемосидероза.

## **1.4. ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ ЖДА**

**Принцип 1: Невозможно вылечить ЖДА продуктами питания!<sup>25</sup>**

**Принцип 2: Необходимо лечить причину ЖДА.**

**I. Уменьшение кровопотери при месячных**, возможные причины которой:

- патология свёртывающей системы крови (тромбоцитопатия, болезнь Виллебранда), этот вид кровопотери может быть единственным её симптомом, для диагностики необходима гемостазиограмма и консультация гематолога;
- гинекологическая патология (эндометриоз, вагинит, дисплазия эндометрия, опухоли и др.).

### **II. Коррекция диеты.**

**Рекомендации ВОЗ по питанию (2001 год):**

- отложить употребление чая, кофе, какао на 1–2 часа после еды;
- включать в питание соки, клубни, капусту, морковь, цветную капусту;
- молочные продукты употреблять между приёмами пищи;
- пищу, содержащую ингибиторы абсорбции железа, целесообразно сочетать с продуктами с низким содержанием железа (хлеб, кукурузные хлопья с чаем или молочными продуктами).

#### **Улучшают всасываемость негемового железа:**

- гемовое железо;
- аскорбиновая кислота (фрукты, соки, картофель, овощи);
- ферментация (брожение как процесс приготовления) пищи, проращивание зерна снижают количество фитатов, увеличивают биодоступность железа;
- тепловая обработка (варка, тушение, жарение) существенно увеличивает высвобождение негемового железа из овощей.

#### **Ингибиторы абсорбции негемового железа:**

- фитаты (в злаковых отрубях, крупах, бобовых, орехах, семечках);
- пища с высоким содержанием инозитола (арахисовое масло, цельные зерна, молоко, дрожжи, мускусная дыня, цитрусовые);
- фенолические соединения связывающие железо (в чае, кофе, какао, в некоторых приправах (орегано), красном вине, ягодах, яблоках);
- кальций в больших количествах (молоко более 1 л в день, молочные продукты).
- газированные напитки.

Хорошо подобранная вегетарианская диета обеспечивает организм железом в достаточном количестве!

### **III. Отмена аспирина, НПВП, если это возможно.**

### **IV. Оперативное лечение опухолей, полипов ЖКТ, геморроя.**

#### **IV. Дегельминтизация.**

#### **V. Эрадикация антибиотиками *H. pylori*.**

## **VI. Исключение пищи, содержащей глютен, при целиакии (глютеновой болезни).**

### **Принцип 3: Главный метод лечения – пероральные препараты железа.**

**Сульфат железа(II)** является классическим препаратом, выпускается депо-форма, характеризующаяся медленным высвобождением препарата. В некоторых препаратах содержатся добавки для улучшения всасывания (аскорбиновая кислота, серин, мукопротеоза) или фолиевая кислота для применения во время беременности.

**Глюконат** и **фумарат железа(II)** обладают лучшей переносимостью, но худшим всасыванием.

**Солевые препараты железа(II)** рекомендуется принимать натощак и запивать водой или соком. **Чай, кофе, какао, кола, молоко ухудшают всасывание железа!**

В последнее время появились препараты **полимальтозного комплекса гидроокиси железа(III)**, всасывание железа в этом случае не зависит от приёма пищи, они характеризуются хорошей переносимостью.

**Режим:** 100–200 мг элементарного железа в день.

### **Принцип 4: Нельзя прекращать лечение немедленно после нормализации уровня гемоглобина!**

#### **Продолжительность терапии:**

1. До нормализации уровня гемоглобина, затем в течение 3 месяцев до восполнения запасов железа в половинной дозе.
2. При сохранении признаков тканевого дефицита железа терапию следует продолжать до полугода.
3. После трёх месяцев поддерживающей терапии целесообразно проверить содержание железа, ферритина, ОЖСС (оптимальное содержание ферритина – не менее 50 пг/л).
4. Если причиной кровопотери являются месячные, в дальнейшем лечение проводят в течение недели после каждых месячных.

Данные об основных группах пероральных препаратов железа представлены в таблице 6.

Таблица 6

**ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА**

<b>Добавки</b>	<b>Препарат</b>	<b>Форма</b>	<b>Доза, мг железа</b>
<b>Сульфат железа (II)</b>			
–	Ферроградумет	таблетка	105
–	Гемофер пролонгатум	таблетка	105
Аскорбиновая кислота	Сорбифер Дурулес	таблетка	100
Аскорбиновая кислота	Ферроплекс	таблетка	10
Аскорбиновая кислота Фолиевая кислота (350 мкг)	Гино- тардиферрон	таблетка	80
Витаминный комплекс	Фенюльс	капсула	45
Мукопротеаза	Тардиферрон	таблетка	80
Серин	Активферрин	капсула капли сироп	34,5/ капс. 0,53/ кап. 34/5 мл
Фолиевая кислота (500 мкг) Витамин В <sub>12</sub> (300 мкг) Серин	Активферрин комполитум	капсула	34,5/ капс.
Фолиевая кислота (5 мг) Витамин В <sub>12</sub>	Ферро- фольгамма	капсула	37
<b>Глюконат железа (II)</b>			
Глюконат марганца Глюконат меди	Тотема	ампула per os	50
–	Ферронал-35	сироп	35/ 5 мл
<b>Фумарат железа (II)</b>			
Фолиевая кислота (500 мкг)	Ферретаб	капсула	50
–	Хеферол	капсула	100
<b>Полимальтозный комплекс гидроокиси железа (III)</b>			
Фолиевая кислота (350 мкг)	Мальтофер-фол	таблетка	100
–	Мальтофер	таблетка капля сироп	100 2,5/кап. 50/ 5 мл
–	Феррум Лек	таблетка сироп	100 50/ 5 мл

**Противопоказания для применения препаратов железа:** гемо-сидероз, гемохроматоз, нарушения утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия), повышенная восприимчивость к препаратам железа.

**Побочные действия препаратов железа:** тошнота, рвота, боли в эпигастрии (как правило, дозозависимые), понос, запоры.

**При появлении побочных эффектов рекомендуется:**

1. приём препарата после еды;
2. уменьшение дозы;
3. если нет эффекта от п.1 и п.2 – замена препарата.

Побочные эффекты зависят от дозы препарата железа.

**Взаимодействие с другими препаратами:** препараты железа ухудшают всасывание тетрациклинов, д-пенициламина.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ЖЕЛЕЗА:**

- нарушение всасывания железа:
  - целиакия,
  - обширная резекция тонкой кишки,
  - гастрэктомия с выключением двенадцатиперстной кишки;
- непереносимость пероральных препаратов;
- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- неукротимая рвота беременных;
- нарушение глотания.

Характеристика парентеральных препаратов железа дана в таблице 7. Полимальтоза и полиизомальтоза являются изомерами. Полимальтоза вызывает меньше побочных реакций, в том числе и анафилактических.

Таблица 7

#### **ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА**

<b>Препарат</b>	<b>Химическое название</b>	<b>Форма/ содержание железа</b>	<b>Режим</b>
Феррум-Лек	Полиизомальтозный комплекс гидроокиси железа III (Декстран железа)	2 мл/ 100 мг	в/м 100– 200 мг в день

Препарат	Химическое название	Форма/ содержание железа	Режим
Мальтофер	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа III (Декстрин железа)	2 мл/ 100 мг	в/м 100–200 мг в день
Венофер	Сахарозный комплекс гидроокиси железа III (Сахарат железа)	5 мл/ 100 мг	в/в 100–200 мг 2–3 раза в неделю

**Доза парентеральных препаратов железа:** рассчитывается по формуле (для массы тела больного >35 кг):

$$A = \frac{M \times (150 - Hb) \times 0,24 + 500}{100}$$

где А – количество ампул, М – масса тела больного, Hb – гемоглобин больного.

Пример: больному с массой тела 60 кг и гемоглобином 80 г/л потребуется 15 ампул:

$$A = \frac{60 \times (150 - 80) \times 0,24 + 500}{100} = 15,08$$

Зависимость дозы внутривенного применения препаратов железа от массы тела больного и уровня гемоглобина отражена в таблице 8.

Таблица 8

**ВНУТРИВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА**

Масса тела, кг	Общее количество ампул			
	Hb–60 г/л	Hb–75 г/л	Hb–90 г/л	Hb–105 г/л
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10,0	9,0
40	13,5	12,0	11,0	9,5
45	15,0	13,0	11,5	10,0
50	16,0	14,0	12,0	10,5



Масса тела, кг	Общее количество ампул			
	Нв–60 г/л	Нв–75 г/л	Нв–90 г/л	Нв–105 г/л
55	17,0	15,0	13,0	11,0
60	18,0	16,0	13,5	11,5
65	19,0	16,5	14,5	12,0
70	20,0	17,5	15,0	12,5
75	21,0	18,5	16,0	13,0
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17,0	14,0
90	24,5	21,5	18,0	14,5

**Внутримышечные препараты железа** применяются по 100 мг ежедневно. При первом введении проводится **тест**: вводится 1/4–1/2 дозы, при отсутствии реакции через 15 минут вводится оставшаяся часть препарата. **Максимальная разовая доза** – 200 мг. **Общая доза** не должна превышать рассчитанное количество ампул. **Побочные эффекты**: боль, покраснение в месте инъекции, при неправильной технике введения остаётся локальный гемосидероз, анафилактические реакции, возможно – риск развития саркомы.

**Внутривенные препараты железа** вводятся по 100–200 мг 2–3 раза в неделю посредством инфузии или внутривенной инъекции. При первом введении проводится **тест**: вводится 1–2,5 мл (20–50 мг) при отсутствии побочных эффектов в течение 15 минут вводится оставшаяся доза. Должны быть доступны средства сердечно-лёгочной реанимации. **Максимальная разовая доза** для инъекции – 200 мг, для инфузии – 7 мг/кг, но не более 500 мг. **Побочные эффекты**: тошнота, гипотония, судороги, очень редко – анафилактические реакции.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ГЕМОТРАНСФУЗИЯМ:**

- Риск сердечно-сосудистой нестабильности (особенно, если необходима эндоскопия до получения эффекта от лечения препаратами железа).
- Срочная подготовка к родам, оперативному вмешательству.

**ТЕРАПИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ** имеет некоторые особенности (табл. 9).

Таблица 9

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ**

Диагноз	Режим терапии	Продолжительность терапии
Дефицит железа <sup>26</sup>	60 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С начала беременности до родов
ЖДА <sup>27</sup>	120 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С начала беременности до родов и 3 месяца – после
Низкий уровень ферритина	60 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С 20 <sup>-ой</sup> недели
Группа риска	60 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С 20 <sup>-ой</sup> недели

**ГРУППА РИСКА.** – Факторы, определяющие группу риска (при невозможности определения концентрации ферритина):

- анемия или симптомы дефицита железа в анамнезе,
- повторная беременность с интервалом менее 3 лет,
- многоплодие,
- продолжительность месячных > 5 дней/ интервал < 26 дней,
- родившиеся 4-ым и далее ребёнком,
- донорство и т.д.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.** – Большое значение имеет адекватная оценка результатов лечения ЖДА (табл. 10).

Таблица 10

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Результат терапии/ исследование	Продолжительность терапии
Уменьшение мышечной слабости	48 часов
Ретикулоцитоз	5 <sup>-ый</sup> –12 <sup>-ый</sup> дни
Увеличение гемоглобина, иногда скачкообразное	3 недели
Нормализация уровня гемоглобина	5–6 недель
Контроль ферритина	2–3 месяца

**Тактика при отсутствии эффекта от проводимой терапии** в течение 4–6 недель. Необходимо определить причину:

1. *неправильный диагноз* (другие гипохромные анемии),
2. *наличие воспаления,*

3. *продолжающаяся потеря крови,*
4. *нарушение всасывания железа в тонком кишечнике,*
5. *нерегулярный приём из-за побочных действий лекарства.*

При нарушении всасывания и непереносимости препаратов железа показан переход к терапии парентеральными препаратами. Если причина отсутствия эффекта неясна, следует возобновить поиск источника кровопотери (исключить лёгочный гемосидероз, кровопотерю с мочой, кровопотерю в замкнутые полости (гломеральные опухоли, эндометриоз), кровопотеря из тонкого кишечника). При наличии воспаления целесообразно подключить антибактериальную или противовоспалительную терапию.

**ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА** показана:

1. **женщинам с обильными месячными и полименореей** (в течение 7 дней после месячных);
2. **при беременности в группе риска** (см. подробнее табл. 10).
3. **регулярным донорам, особенно женщинам** (в течение 2 недель после забора крови).

## 2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

**Алгоритм дифференциальной диагностики гипохромных анемий** – рисунок 1. Оценка концентрации ферритина в сыворотке и определение растворимых трансферриновых рецепторов позволяют дифференцировать ЖДА и анемию при хронических болезнях (АХБ), выявлять их сочетание (табл. 11). Сравнительная характеристика железодефицитной анемии и анемии при хронических болезнях дана в таблице 12.

Таблица 11  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖДА И АХБ<sup>28</sup>**

Биохимически или клинически доказанное воспаление		
Насыщение трансферрина < 16 %		
Исследование Диагноз	Концентрация ферритина, нг/мл	Определение РТР
ЖДА	< 30	
АХБ+ЖДА	30–100	РТР/ log ферритина > 2

АХБ	30–100	РТР/ log ферритина<1
АХБ	> 100	

Таблица 12

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЖДА И АХБ<sup>29</sup>**

<b>Показатель</b>	<b>ЖДА</b>	<b>АХБ</b>
Концентрация железа в сыворотке	Снижен	Снижен
ОЖСС	Повышена	Норма/Снижена
Концентрация ферритина в сыворотке	Снижен	Норма/Повышен
Трансферрин	Повышен	Снижен/Норма
Насыщение трансферрина	Снижено	Снижено
Растворимые трансферриновые рецепторы	Повышен	Норма
Соотношение РТР/log ферритина	> 2	< 1
Уровень цитокинов	Норма	Повышен



Рисунок 1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

## Часть II. ГИПЕРХРОМНЫЕ МАКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ

**МАКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ** делятся на мегалобластные и не мегалобластные. **НЕ МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ МАКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ** развиваются при заболеваниях печени, сильной алкоголизации, опухолях, апластической анемии, миелопролиферативных заболеваниях, гипотиреозе.

**МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ** – группа макроцитных анемий, вызванных нарушением синтеза ДНК и характеризуются наличием мегалобластных клеток.

### **ОСНОВНЫЕ ВИДЫ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ:**

- витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия;
- фолиеводефицитная анемия.

Кроме того, к мегалобластным анемиям относятся:

- анемия при миелодиспластическом синдроме (МДС),
- анемия при оротовой ацидурии,
- анемия, индуцированная лекарством (5-фторурацил, азатиоприн, метотрексат, гидроксимочевина, противосудорожные препараты, зидовудин).

Эти виды анемии проявляются одинаковыми изменениями в крови и костном мозге.

## **1. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>/ВИТАМИН В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ**

**Частота развития лабораторного дефицита витамина В<sub>12</sub> (кобаламина)** в возрастной группе старше 60 лет составляет 12–15%<sup>30</sup>. Исследования, проводившиеся среди госпитализированных пожилых пациентов, выявили более высокую частоту дефицита витамина В<sub>12</sub> – 30–40%<sup>31</sup>. В исследовании, проведенном в Великобритании (1562 человека старше 65 лет), выявлен риск возникновения дефицита витамина В<sub>12</sub> у пожилых:

- 65–74 лет (мужчины/женщины) – 10/9%;
- старше 75 лет (мужчины/женщины) – 20/17%<sup>32</sup>.

**Данные екатеринбургского городского гематологического центра:** с 1991 г. по 1999 г. количество больных витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемией увеличилось в 8,7 раза.

**Запас витамина В<sub>12</sub>**, имеющийся в организме, достигает 2–5 мг, после прекращения всасывания этого количества хватает на 3–5 лет. **Ежедневная потребность** организма составляет 2–5 мкг<sup>33</sup>.

### **ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> (кобаламина) В ЖКТ<sup>34</sup>:**

#### **• ЖЕЛУДОК:**

- высвобождение В<sub>12</sub> из пищи под воздействием желудочного сока;
- свободный В<sub>12</sub> связывается с R протеином (В<sub>12</sub>-R-комплекс);
- внутренний фактор (ВФ) секретируется париетальными клетками.

#### **• ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА:**

- расщепление В<sub>12</sub>-R-комплекса под действием панкреатических ферментов;
- свободный В<sub>12</sub> связывается с ВФ (ВФ-В<sub>12</sub>) в щелочной среде;
- ВФ транспортирует кобаламин в терминальный отдел подвздошной кишки.

#### **• ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ:**

- ВФ-В<sub>12</sub>-комплекс связывается со специфическими рецепторами на клетках слизистой;
- витамин В<sub>12</sub> захватывается клеткой, связывается с транскобаламином-II и попадает в циркуляцию.
- пассивная диффузия без участия ВФ (1–5% витамина В<sub>12</sub>).

**ФУНКЦИИ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>.** – Характеристика биохимических реакций с участием витамина В<sub>12</sub> дана в таблице 13.

Таблица 13

### **ВИТАМИН В<sub>12</sub>-ЗАВИСИМЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ<sup>35</sup>**

<b>Реакция</b>	<b>Фермент</b>	<b>Ко-фермент</b>	<b>Следствие дефицита витамина В<sub>12</sub></b>
Гомоцистеин → Метионин	Метионин синтетаза	Метил-кобаламин	Накопление гомоцистеина
Метилмалонил коэнзим А → Сукцинил коэнзим А	Метилмалонил коэнзим А Мутаза	Аденозил-кобаламин	Накопление метилмалоновой кислоты

**Первая реакция** (Гомоцистеин → Метионин) происходит при участии (наряду с витамином В<sub>12</sub>) фолиевой кислоты, которая, отдавая метильную группу для синтеза метионина, переходит в активную форму, необходимую **для синтеза ДНК**. Это обеспечивает нормальное кроветворение и размножение эпителиальных клеток ЖКТ.

**Результат нарушения первой реакции – гибель эритрокариоцитов в костном мозге (неэффективный эритропоэз) и эпителия ЖКТ**, вызванная нарушением синтеза ДНК (причина – дефицит витамина В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты).

**Вторая реакция** (Метилмалонил коэнзим А → Сукцинил коэнзим А) необходима **для нормального распада и синтеза некоторых жирных кислот, входящих в состав миелина**.

**Результат нарушения второй реакции: токсическое воздействие на нервные клетки** накапливающейся в организме метилмалоновой кислоты (ММК).

## 1.1. ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub><sup>36</sup>

### I. НЕДОСТАТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ:

1. *хроническое недоедание*,

2. *строгое вегетарианство* (исключение из пищи продуктов животного происхождения, включая молочные продукты, яйца).

### II. НЕАДЕКВАТНАЯ АБСОРБЦИЯ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>:

1. *недостаточная абсорбция витамина В<sub>12</sub> из пищи/ кишечных транспортных белков*<sup>2</sup> (ВФ или R-протеин, характеризуется неспособностью освободить витамин В<sub>12</sub> из пищи или кишечных транспортных протеинов, особенно при гипохлоргидрии, когда абсорбция несвязанного кобаламина нормальная):

1.1. атрофический гастрит с/без *H. pylori*,

1.2. длительный приём H<sub>2</sub>-блокаторов, ингибиторов протонной помпы,

1.3. хронический панкреатит (дефицит панкреатических ферментов не позволяет витамину В<sub>12</sub> освободиться от R-протеина и присоединиться к ВФ),

<sup>2</sup> Впервые синдром описан R. Carmel (1995 г.)



1.4. синдром Золлингера–Эллинсона (из-за низкой рН в двенадцатиперстной кишке витамин В<sub>12</sub> не освобождается от R-протеина и не присоединяется к ВФ),

1.5. гастрэктомия;

**2. отсутствие внутреннего фактора:**

2.1. пернициозная анемия,

2.2. гастрэктомия,

2.3. наследственное нарушение секреции ВФ;

**3. недостаточное всасывание в кишечнике:**

3.1. резекция терминального отдела тонкого кишечника,

3.2. болезнь Крона,

3.3. лимфома кишечника,

3.4. туберкулёз,

3.5. амилоидоз,

3.6. склеродермия,

3.7. болезнь Уиппла,

3.8. приём лекарств (колхицин, холестерамин),

3.9. врождённый дефицит рецептора ВФ кубилина (синдром Иммерслунд–Гресбека),

**III. КОНКУРЕНТНОЕ РАСХОДОВАНИЕ:**

1. **синдром “слепой петли”** (развитие обильной микрофлоры, уничтожающей витамин В<sub>12</sub>):

1.1. слепые карманы – участки кишечника, в которых после операции отсутствует пассаж пищи,

1.2. дивертикулёз тонкого кишечника;

2. **инвазия широкого лентеца.**

**IV. ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ:**

1. **нарушение транспорта витамина В<sub>12</sub> в организме** (врождённый дефицит транскобаламина–II),

2. **метаболическое нарушение под действием некоторых веществ** (окись азота, применяемая во время наркоза, при длительной экспозиции разрушает метилкобаламин, вызывая острую мегалобластную анемию; клиника развивается через 6 часов, выраженные изменения в костном мозге – через 12–24 часов, исчезают спонтанно).

**Атрофический гастрит** – основная причина дефицита витамина В<sub>12</sub>.

**Причины дефицита витамина В<sub>12</sub> у пожилых.** – Характеристика дефицита витамина В<sub>12</sub> у пожилых дана в таблице 14.

Таблица 14

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> У ПОЖИЛЫХ**<sup>37</sup>

Причина дефицита витамина В <sub>12</sub>	Частота, %
Недостаточная абсорбция витамина В <sub>12</sub> из пищи	60–70
Пернициозная анемия	15–20
Пищевой дефицит	< 5
Недостаточное всасывание витамина В <sub>12</sub> в кишечнике	< 5
Наследственные аномалии метаболизма	< 1

У основной части пожилых больных с диагнозом дефицит витамина В<sub>12</sub> заболевание вызвано недостаточной абсорбцией витамина из пищи (60–70%), большая группа пациентов страдает пернициозной анемией (15–20%).

**ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ** – аутоиммунная болезнь с деструкцией слизистой желудка, особенно фундального отдела, характеризующаяся низким содержанием или отсутствием ВФ. Характерны антитела к ВФ (специфичность – 98%, чувствительность – 50%)<sup>38</sup>, антитела к париетальным клеткам (специфичность > 90%, чувствительность < 50%)<sup>39</sup>. Отмечается гипергастринемия – средняя, иногда большая (специфичность < 50%, чувствительность > 80%)<sup>40</sup>.

При пернициозной анемии *H. pylori* в слизистой нет.

Доля пернициозной анемии в структуре дефицита витамина В<sub>12</sub> > 80%<sup>41</sup> (у пожилых пациентов – до 20%)<sup>42</sup>.

Пернициозная анемия ассоциирована с аутоиммунными болезнями (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, первичная надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет, синдром Шегрена).

Повышенный риск развития опухоли желудка.

## 1.2. КЛИНИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

### КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>:

#### I. Клинические проявления гематологических симптомов:

1. *анемический синдром* (см. подробнее стр. 9):

– нередко на первый план выходит кардиологическая симптоматика, в этом случае больные госпитализируются в кардиологическое отделение,

– может произойти глубокое снижение гемоглобина (до 30–40 г/л) с развитием анемической комы (особенно у пожилых),

2. *желтуха*,

3. *тёмная моча*,

4. *увеличение селезёнки*;

#### II. Желудочно-кишечный тракт:

1. *глоссит Хантера* (боль, жжение в языке),

2. *снижение аппетита* (потеря веса, иногда значительная),

3. *стоматит* (редко);

#### III. Неврологические симптомы:

1. *парестезии*,

2. *нарушение проприоцептивной чувствительности, вибрационной чувствительности* (скованность ног, неустойчивость),

3. *подострая комбинированная дегенерация спинного мозга* (фуникулярный миелоз (атаксия, спастическая походка)),

4. *оптическая атрофия* (редко),

5. *недержание кала и мочи* (редко);

#### IV. Психиатрические симптомы:

1. *неуравновешенность, изменение личности*,

2. *снижение памяти*,

3. *деменция*,

4. *психозы*,

5. *депрессия*;

**V. Кардиоваскулярные симптомы:** возможно, возрастает риск инфаркта миокарда и инсульта.

Неврологическая и/или психиатрическая симптоматика у значительной части пациентов (28–40%) при отсутствии признаков анемии является единственным проявлением дефицита витамина В<sub>12</sub><sup>43</sup>. Поражение нервной системы при несвоевременно начатом лечении необратимо.

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub><sup>44</sup>:**

### **I. Гематологические симптомы:**

- анемия преимущественно со сниженным количеством эритроцитов;
- макроцитоз (MCV > 100 фл);
- гиперхромия (цветовой показатель >1,0; MCH > 35 пг);
- сниженное или нормальное количество ретикулоцитов;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;

### **II. Мазок периферической крови:**

- макроовалоцитоз;
- гиперсегментация нейтрофилов;
- анизоцитоз;
- пойкилоцитоз;
- тельца Жолли и кольца Кебота;
- шистоциты – фрагментированные эритроциты (редко);
- эритрокариоциты.

### **III. Костный мозг:**

- гиперклеточность;
- ядерно-цитоплазменная асинхрония;
- мегалобластоз.

### **IV. Биохимия:**

- повышение билирубина (непрямой);
- повышение ЛДГ (изоэнзим 1);
- снижение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке;
- повышение уровня ММК в сыворотке;
- повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке;
- снижение уровня голотранскобаламина.

**Определение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке.** – Обладает высокой чувствительностью (уровень < 200 пг/мл – у 97% с клиническим дефицитом витамина В<sub>12</sub>), но низкой специфичностью (табл.15–16).

**Таблица 15**  
**СОСТОЯНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**<sup>45</sup>

Ложнопозитивные (снижение уровня витамина В <sub>12</sub> )	Ложнонегативные (ложнонормальный уровень витамина В <sub>12</sub> )
Дефицит фолиевой кислоты	Острые болезни печени
Прогрессирующая множественная миелома	Лимфома
Оральные контрацептивы	Алкоголизм
Избыточное применение витамина С	Внутрикишечный избыток бактериальной пролиферации
–	Миелопролиферативные болезни

**Оценка уровня ММК и ГЦ.** – Повышение уровня ММК и ГЦ в сыворотке – более ранний признак дефицита витамина В<sub>12</sub>, чем снижение уровня витамина В<sub>12</sub>. Особенно важны для диагностики результаты этих исследований при промежуточном уровне витамина В<sub>12</sub> от 200 до 400 пг/мл (табл.16). Но методы оценки уровня ММК и ГЦ являются дорогостоящими и мало доступны в нашей стране.

**Таблица 16**  
**ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>  
ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ, ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ,  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКЕ**<sup>46</sup>

Исследование  Диагноз	Уровень в сыворотке			
	Витамин В <sub>12</sub> , пг/мл	Фолиевая кислота	ММК	ГЦ
Дефицит витамина В <sub>12</sub>	< 200	норма		
Дефицит витамина В <sub>12</sub> (если на фоне лечения уровень нормализуется)	200–400	норма	Повышение уровня любого метаболита	
Нет дефицита витамина В <sub>12</sub>	200–400	норма	норма	Норма
Нет дефицита	> 400	норма	–	–

**Исследование уровня голотранскобаламина в сыворотке:** данные об эффективности нового теста при ранней диагностике дефицита витамина В<sub>12</sub> противоречивы.

**Пункция грудины** – метод диагностики мегалобластной анемии (рис.2) при отсутствии типичной клинико–гематологической картины (подробнее см. п.3.1 стр.37).

**! Если принято решение о проведении пункции грудины, необходимо воздержаться от терапии витамином В<sub>12</sub> до выполнения процедуры:** *одна инъекция приводит к исчезновению мегалобластоза костного мозга (такое же действие оказывают фолиевая кислота и преднизолон).*

**Терапия витамином В<sub>12</sub>** даёт положительный ответ у части пациентов с нормальным уровнем витамина В<sub>12</sub>, ММК и ГЦ в сыворотке. Таким образом, терапия витамином В<sub>12</sub> в этой группе пациентов может выступить индикатором дефицита витамина В<sub>12</sub>. Необходимо учитывать, что неврологические и психиатрические симптомы при отсутствии своевременного лечения (в течение нескольких месяцев после появления первых признаков заболевания) необратимы.

**В настоящее время нет теста “золотого стандарта” для диагностики дефицита витамина В<sub>12</sub>.**

**Решающим в диагностике остаётся ответ на лечение витамином В<sub>12</sub>.**

### **1.3. ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

**ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:** выявление дефицита витамина В<sub>12</sub> (основания решения о начале терапии).

1. **Уровень витамина В<sub>12</sub> < 200 пг/мл** при наличии клиники – достаточное основание для постановки диагноза и проведения терапии.

2. **При уровне витамина В<sub>12</sub> 200–400 пг/мл увеличение уровня хотя бы одного из метаболитов (ММК или ГЦ)** является основанием для проведения терапии, диагноз ставится при нормализации ММК или ГЦ после лечения.

**3. Клинические симптомы** (при отсутствии возможности исследовать витамин В<sub>12</sub>, ММК, ГЦ либо при нормальном результате анализа) могут рассматриваться как показания для проведения лечения.

**3.1. Типичная клиничко-гематологическая картина** – гиперхромная макроцитная анемия с ретикулоцитопенией и признаками дизмиелопоэза (тельца Жолли, кольца Кебота, гиперсегментация нейтрофилов, эритрокарициты в крови), особенно в сочетании с лейкопенией, тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, увеличением селезёнки, парастезиями, глосситом – классическое проявление витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

**3.2. Мегалобластная анемия.** – В некоторых случаях при дефиците витамина В<sub>12</sub> (особенно при сочетании с дефицитом железа, талассемией или воспалением) развивается нормохромная и нормоцитная анемия. В связи с этим **при неясной анемии** показана **пункция грудины**. Обнаружение в пунктате костного мозга большого количества мегалобластов позволяет поставить предварительный диагноз – мегалобластная анемия – и начать терапию витамином В<sub>12</sub> под контролем ретикулоцитов (рис.2). Развитие ретикулоцитарного криза в результате проводимого лечения даёт основание для диагноза – витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

**3.3. Поражение нервной системы без развития анемии** (парестезии, нарушение вибрационной чувствительности, атаксическая походка, психические нарушения) может быть единственным проявлением дефицита витамина В<sub>12</sub>.

## **ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ: определение причины дефицита витамина В<sub>12</sub>:**

1. С целью выявления атрофического гастрита, опухоли проводят ФГС с биопсией слизистой для исключения *H. pylori*.

2. Пернициозную анемию можно предполагать при обнаружении:

- антител к ВФ и/или париетальным клеткам желудка,
- увеличения уровня гастрина,



Рисунок 2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МЕГАЛОБЛАСТНЫХ АНЕМИЙ



– сопутствующей аутоиммунной патологии (см. стр. 36).

3. В диагностике дифиллоботриоза большое значение имеет выявление факта отхождения стробил (в виде лапши), так как исследование кала не всегда обнаруживает инвазию.

4. Пассаж бария по тонкому кишечнику с серийной рентгенографией для исключения дивертикуллёза тощей кишки, слепых петель, межкишечных анастомозов, другой патологии тонкого кишечника рекомендуется:

- при отсутствии атрофического гастрита;
- больным после гастрэктомии (полной или частичной), резекции тонкого кишечника.

5. Для идентификации хронической недостаточности поджелудочной железы полезна эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, определение кальцификации поджелудочной железы при обзорной рентгенографии обычно является достаточным признаком для диагностики этого состояния.

6. ФКС для исключения онкопатологии.

### **ТРЕТИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ: дифференциальная диагностика**

**ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ.** – Клиника дефицита витамина В<sub>12</sub> практически неотличима от клиники дефицита фолиевой кислоты, за исключением характерного поражения нервной системы (фуникулярный миелоз) при дефиците витамина В<sub>12</sub>. В половине случаев в диагностике может помочь определение уровня витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Если исследование не даёт оснований для постановки диагноза, то показана пробная терапия витамином В<sub>12</sub>.

**! Категорически запрещено начинать терапию с фолиевой кислоты, так как это может привести к появлению или усилению симптомов поражения нервной системы.**

Такой результат обусловлен тем, что фолиевая кислота участвует в реакции превращения ГЦ в метионин, привлекая для этой реакции витамин В<sub>12</sub>, усиливая его дефицит в реакции превращения ММК.

**ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ.** – Симптомы гемолиза (желтуха за счёт непрямого билирубина, увеличение селезёнки) могут навести на мысль о гемолитической анемии. **Характерно для витамин–В<sub>12</sub>–дефицитной анемии:** нет ретикулоцитоза. *Но нередко приходится встречаться с пациентами, направленными к гематологу после назначения препаратов (витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота или преднизолон), вызывающих рост количества ретикулоцитов (даже одна инъекция витамина В<sub>12</sub> может быть причиной ретикулоцитоза) и исчезновение мегалобластов. Это существенно осложняет диагностику, особенно при отсутствии данных о количестве ретикулоцитов до начала приёма перечисленных препаратов.* **Гемолитическая анемия:** в миелограмме часто обнаруживается небольшое количество мегалобластов вследствие дефицита фолиевой кислоты при гемолизе. Определение уровня витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты в сыворотке может содействовать диагностике при условии, что больной не начал получать эти препараты. Проба Кумбса позволяет исключить аутоиммунную гемолитическую анемию.

**ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ (ПНГ).** – Панцитопения с гемолизом могут иметь место при ПНГ. **Для ПНГ характерен** внутрисосудистый гемолиз, что может проявляться появлением чёрной мочи, в моче будет определяться гемосидерин, в крови – ретикулоцитоз. **Для мегалобластной анемии характерны** макроцитоз и гиперхромия. Гистологическое исследование костного мозга при ПНГ, как правило, выявляет снижение клеточности. Определение мегалобластного кроветворения позволяет поставить диагноз мегалобластная анемия. **Диагноз ПНГ устанавливается** с помощью сахарозной пробы, пробы Хема или на основе полученных при иммунофенотипировании данных о снижении или отсутствии экспрессии CD55 и CD59 на эритроцитах.

**ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП).** – Появление шистоцитов (фрагментированных эритроцитов) в мазке крови у больных с мегалобластной анемией в сочетании с гипербилирубинемией, повышением ЛДГ, тромбоцитопенией, нарушением сознания (сопор, прекома) даёт основание думать о ТТП. **Для ме-**

**галобластной анемии характерны:** гиперхромия, макроцитоз, отсутствие геморрагического синдрома. Обнаружение мегалобластного кроветворения в миелограмме, как правило, снимает все вопросы, хотя небольшое количество мегалобластов может быть и при ТТП за счёт гемолиза.

#### 1.4. ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

**Принцип 1:** Необходимо воздержаться от терапии витамином В<sub>12</sub>, если принято решение о проведении пункции грудины до выполнения процедуры!

**Принцип 2:** Категорически запрещено начинать терапию с фолиевой кислоты!

**ЭКСТРЕННАЯ ТЕРАПИЯ.** – Трансфузии эритроцитной массы проводятся по жизненным показаниям.

**Принцип 3:** Оперативность в осуществлении лечения – единственное средство обеспечения обратимости неврологической и психиатрической симптоматики.

**Принцип 4:** Монотерапия витамином В<sub>12</sub> с последующей оценкой эффекта.

**БАЗОВАЯ и ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ** (табл. 17–18). – Терапия проводится в основном инъекционными препаратами витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламин и оксикобаламин). За рубежом в последнее время используются пероральные, сублингвальные и интраназальные формы цианкобаламина.

Режимы лечения **цианкобаламином** даны в таблице 17.

Таблица 17

#### ЛЕЧЕНИЕ ЦИАНКОБАЛАМИНОМ (в/м или п/к)

Страна	Начальная терапия		Терапия Поддержки
	1 этап	2 этап	
Россия <sup>47</sup>	200–500–1000 мкг/день до нормализации крови и исчезновения неврологических симптомов	–	500 мкг в месяц 500 мкг в 2 недели

Страна	Начальная терапия		Терапия Поддержки
	1 этап	2 этап	
Россия <sup>48</sup>	200–400 мкг х 2 раза в день – 4 недели	200–400 мкг/день в течение 2 недель	500 мкг в месяц
Россия <sup>49</sup>	1000 мкг/день до нормализации крови при фуникулярном миелозе до 2000 мкг/день	1000 мкг/нед. в течение 2 месяцев	1000 мкг в месяц
Франция <sup>50</sup>	1000 мкг/день в течение недели	1000 мкг/нед. в течение месяца	1000 мкг в месяц
США <sup>51</sup>	1000 мкг/день в течение 2 недель	1000 мкг/нед. до нормализации крови	1000 мкг в месяц

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПИИ.** – В начале терапии витамином В<sub>12</sub> может развиваться гипокалиемия за счёт усиленного поступления калия в эритроидные клетки, возможно нарушение ритма сердца, что может потребовать терапии препаратами калия.

**Принцип 5:** Необходимо лечение причины дефицита витамина В<sub>12</sub>.

#### **УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>:**

1. дегельминтизация при дифиллоботриозе;
2. хирургическое устранение анатомических дефектов (слепые карманы, дивертикулёз);
3. отмена лекарств (восстановление абсорбции витамина В<sub>12</sub> происходит через 2 недели после отмены препарата);
4. лечение панкреатита;
5. эрадикация *H. pylori*;
6. антибиотикотерапия при синдроме “слепой петли” (цефалексин + метронидазол).

**Принцип 6:** При невозможности устранения причины дефицита витамина В<sub>12</sub> лечение должно быть пожизненным.

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.** – В случае неустранимой причины дефицита витамина В<sub>12</sub> (атрофический гастрит, состояние после гастрэктомии и т.д.) поддерживающая терапия назначается пожизненно (табл.17–18).

Таблица 18

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ<sup>52</sup>**

Форма/способ введения препарата В <sub>12</sub>	Поддерживающая доза
В/м инъекция	100–1000 мкг/1–3 месяца
Оральная форма	500–2000 мкг/день
Сублингвальная форма	2000 мкг/день
Интраназальная форма	500 мкг/нед.

**Принцип 7:** Необходима адекватная оценка эффекта монотерапии витамином В<sub>12</sub>.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.** – Оценка результативности терапии проводится на основе анализа динамики клинической и лабораторной симптоматики (табл.19). Улучшение самочувствия отмечается через 1–2 дня.

Таблица 19

**ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ**

Лабораторные данные	Продолжительность терапии
Ретикулоцитарный криз	2 <sup>ой</sup> –14 <sup>ый</sup> день пик – 5 <sup>ый</sup> –8 <sup>ой</sup> день
Рост гемоглобина и эритроцитов – 20–30 г/л в неделю	со 2 <sup>ой</sup> недели
Нормализация показателей крови	4–8 недель
Восстановление уровня ММК, ГЦ и витамина В <sub>12</sub>	3 месяца

Происходит быстрое (7–10 дней) восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов, хотя гиперсегментация нейтрофилов персистирует до 10–14 дня лечения. MCV повышается через 3–4 дня (за счёт увеличения ретикулоцитов), затем – снижается и нормализуется в течение 25–78 дней.

**УСТРАНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ.** – Необходимо учитывать важность оперативности диагностики и назначения те-

рапии, это обусловлено необратимостью невро–психиатрической симптоматики, возникающей при несвоевременном проведении лечения. Неврологическая симптоматика купируется в течение 3–6 месяцев, но нарушение походки может полностью не восстановиться.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.** 1. Если зафиксировано существенное увеличение ретикулоцитов на 2–14 день терапии, то это свидетельствует об ответе на лечение и дает основание для постановки диагноза витамин–В<sub>12</sub>–дефицитная анемия. Отсутствие ретикулоцитарного криза при хорошем контроле (2–3 раза в неделю со 2<sup>-го</sup> по 14<sup>-ый</sup> день терапии) является поводом для отмены витамина В<sub>12</sub> и назначения фолиевой кислоты (см. рис. 2 стр. 38).

2. Оценка эффекта гематологических показателей проводится через 1 месяц после начала лечения, в некоторых случаях через 2–3 месяца. О существенном улучшении свидетельствует: снижение MCV (при исходном – более 98 фл) по крайней мере на 5 фл, увеличение гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита в случае их исходного снижения до начала терапии.

3. Оценка неврологического ответа проводится через 1–3 месяца, в некоторых случаях через 6 месяцев после начала терапии.

При положительном ответе на терапию необходимо:

1. чётко зафиксировать факт эффекта, полученного от терапии, в амбулаторной карте больного,

2. поставить диагноз витамин–В<sub>12</sub>–дефицитная анемия или нейропатия, обусловленная дефицитом витамина В<sub>12</sub>,

3. в случае неустранимой причины дефицита витамина В<sub>12</sub> – назначить пожизненную поддерживающую терапию.

## **ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

**Профилактическая терапия** необходима пациентам:

1. после гастрэктомии,

2. после “большой” резекции тонкого кишечника,

3. при строгом вегетарианстве.

С профилактической целью терапия проводится в поддерживающих дозах (см. табл. 17–18).

## **СКРИНИНГ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**<sup>53</sup>

### **I. Состояния, предполагающие дефицит витамина В<sub>12</sub> –**

*исследовать при первой возможности*

### **II. Пациенты от 50 до 65 лет – первичное исследование в 50 лет:**

– уровень витамина В<sub>12</sub> > 400 пг/мл – исследование каждые 5 лет

– уровень витамина В<sub>12</sub> – 200 – 400 пг/мл – исследовать ММК и ГЦ

– уровень витамина В<sub>12</sub> 200 пг/мл – лечить (при наличии симптоматики).

### **III. Пациенты старше 65 лет – ежегодный скрининг**

### **IV. Все пациенты психиатрических больниц.**

## **2. ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ**

**Критерии дефицита фолиевой кислоты: концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах < 102,6 нг/мл либо концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови < 2,6 нг/мл**<sup>54</sup>.

Исследование, проведённое в Великобритании (1562 человека 65 лет и старше), выявило риск дефицита фолиевой кислоты у пожилых: от 65 до 74 лет – около 10%; старше 75 лет – 20%. Среди пожилых пациентов с низкой концентрацией фолиевой кислоты значительная часть имела низкую концентрацию витамина В<sub>12</sub>: от 65 до 74 лет – около 10%; старше 75 лет – 20%<sup>55</sup>.

Фолиевая кислота содержится практически во всех продуктах, особенно в свежих овощах и фруктах, разрушается при длительной (более 10 минут) тепловой обработке пищи. **Минимальная потребность организма** в фолиевой кислоте – 150 мкг/день. **Всасывается фолиевая кислота** в двенадцатиперстной и тощей кишке, **переносится в крови** альбумином. **Запасы фолатов** в организме составляют 10–12 мг, этого количества достаточно на 4 месяца. В кишечнике фолиевая кислота превращается в 5 – метилгидротетрафолиевую кислоту, теряющую метильную группу при синтезе метионина. В процессе циклического обмена участвует в синтезе ДНК.

## 2.1. ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

**I. НЕДОСТАТОК В ПИЩЕ** фолиевой кислоты при специфическом питании (особенно в пожилом и старческом возрасте, при вскармливании детей козьим молоком).

**II. ПОВЫШЕННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ** в фолиевой кислоте (в период беременности и лактации, у новорожденных, при гемолизе, эксфолиативном дерматите).

**III. НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ**, развивающееся при тропическом спру, амилоидозе, иногда после резекции тонкого кишечника, целиакии (глютеновой болезни), болезни Крона.

**IV. ПОВЫШЕННАЯ ПОТЕРЯ** фолиевой кислоты, возникающая при активных заболеваниях печени, сердечной недостаточности, гемодиализе.

**V. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА В КЛЕТКАХ** (врождённый дефицит ферментов).

**VI. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ**, вызванный цитостатиками, противосудорожными препаратами, оральными контрацептивами, триметопримом.

**VII. АЛКОГОЛИЗМ** (нарушение метаболизма фолиевой кислоты в сочетании с плохим питанием).

## 2.2. КЛИНИКА ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Клиника дефицита фолиевой кислоты очень похожа на клинику дефицита витамина В<sub>12</sub>. Основное отличие клинической картины при дефиците фолиевой кислоты – отсутствие фуникулярного миелоза. Глоссит и ахилия возникают редко в отличие от дефицита витамина В<sub>12</sub>.

При фолиеводефицитной анемии (ФДА) у 20% пожилых пациентов выявляется нормохромная анемия. При дефиците фолиевой кислоты может развиваться депрессия и деменция. При возникновении дефицита в ранние сроки беременности существует риск развития поражения спинного мозга у плода.



**Лабораторные симптомы дефицита фолиевой кислоты:**

- **анализ крови и костного мозга** показывает типичную картину мегалобластной анемии (см. подробнее стр. 40);
- **снижение концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах**, также снижается при дефиците витамина В<sub>12</sub> (диагностическая ценность (ДЦ) средняя)<sup>56</sup>;
- **снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови** (ДЦ средняя)<sup>57</sup> приводит к снижению уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке;
- **повышенный уровень ГЦ в сыворотке** (ДЦ высокая)<sup>58</sup>, как и при дефиците витамина В<sub>12</sub>.
- **нормальный уровень ММК.**

**2.3. ДИАГНОСТИКА ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ**

**Алгоритм диагностики ФДА** – рисунок 2 (стр. 37).

**Диагноз ФДА ставится на основании:**

1. мегалобластной анемии в сочетании с низким уровнем фолиевой кислоты в сыворотке и/ или эритроцитах при нормальном уровне витамина В<sub>12</sub>.
2. мегалобластной анемии при получении ответа на лечение фолиевой кислотой.

**2.4. ЛЕЧЕНИЕ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ**

**Принцип:** Начиная лечение ФДА, необходимо быть твёрдо уверенным в отсутствии дефицита витамина В<sub>12</sub>! (см. стр.41).

Терапия проводится пероральными препаратами (хотя существует инъекционная форма – фолинат кальция (лейковорин)), которые эффективны даже при нарушении всасывания фолиевой кислоты.

**БАЗОВАЯ ТЕРАПИЯ:** фолиевая кислота 1–15 мг/день (4 месяца).

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ:** отмечается быстрое улучшение, ретикулоцитарный криз развивается через 5–8 дней лечения.

**ЛЕЧЕНИЕ ПРИЧИНЫ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:**

- коррекция диеты;
- исключение из пищи глютена при целиакии;
- лечение тетрациклинами при тропической спру;
- отмена препарата (если возможно), вызывающего повышенную потерю фолиевой кислоты.

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ** проводится с учётом основного заболевания (0,4–1,0 мг/день).

**ПОЖИЗНЕННАЯ ТЕРАПИЯ** необходима:

- при врождённой гемолитической анемии,
- после резекции тонкого кишечника,
- при сублейкемическом миелозе,
- во всех случаях, когда причину дефицита фолиевой кислоты установить невозможно.

**ПРОФИЛАКТИКА** дефицита фолиевой кислоты необходима:

- беременным и кормящим женщинам – 0,4 мг/день
  - при гемолитической анемии
  - при сублейкемическом миелозе
  - после резекции тонкой кишки
  - больным с ХПН на диализе
- } 0,4–1 мг/день

## **Часть III. НОРМОХРОМНЫЕ НОРМОЦИТНЫЕ АНЕМИИ**

### **КЛАССИФИКАЦИЯ НОРМОХРОМНЫХ НОРМОЦИТНЫХ АНЕМИЙ:**

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

**1.1. анемии со сниженной продукцией эритропоэтина:**

1.1.1. анемия при ХПН,

1.1.2. анемия при эндокринной патологии,

1.1.3. анемия при истощении;

**1.2. анемии со сниженной чувствительностью к эритропоэтину:**

1.2.1. анемия при хронических болезнях,

1.2.2. анемия при инфильтративных процессах,

**1.3. анемии вследствие костно-мозговой недостаточности:**

1.3.1. апластическая анемия,

1.3.2. парциальная красноклеточная аплазия костного мозга,

1.3.3. дизэритропоэтические анемии;

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

## **ДИАГНОСТИКА НОРМОХРОМНЫХ НОРМОЦИТНЫХ АНЕМИЙ**

### **ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ –**

#### **Оценка числа ретикулоцитов:**

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

– **при отсутствии гемолиза** следует исключить кровопотерю.

### **ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ –**

**При нормальном или сниженном количестве ретикулоцитов:**

– **для выявления ЖДА, витамин-В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, ФДА, АХБ** при атипичной лабораторной симптоматике либо при сочетанном генезе необходимы следующие исследования: концентра-

ция железа в сыворотке, ОЖСС, концентрация ферритина в сыворотке, уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке, концентрация фолиевой кислоты,

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

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

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

Если проведённые исследования не позволили установить диагноз следует третий этап.

### **ТРЕТИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ** –

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

## **1. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ СНИЖЕННОЙ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КОСТНЫМ МОЗГОМ**

### **1.1. АНЕМИИ СО СНИЖЕННОЙ ПРОДУКЦИЕЙ ЭРИТРОПОЭТИНА**

#### **1.1.1. АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

#### **ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ХПН:**

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

При проведении гемодиализа развивается дефицит железа, связанный со значительной потерей крови (потеря железа ежегодно более 1000 мг<sup>59</sup>) во время выполнения процедуры.

Часто возникающая уремическая тромбоцитопатия может быть причиной кровопотери в ЖКТ.

Контакт с диализной жидкостью при гемодиализе разрушает фолиевую кислоту.

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

## **КЛИНИКА АНЕМИИ ПРИ ХПН**

### **Характеристика анемии при ХПН:**

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

## **ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ ПРИ ХПН**

Анемия в сочетании с клубочковой фильтрацией  $< 30$  мл/мин. и повышением креатинина  $> 0,2$  ммоль/л у недиабетических пациентов и клубочковой фильтрацией  $< 45$  мл/мин. у диабетических пациентов<sup>60</sup>.

## **ЛЕЧЕНИЕ:**

1. **лечение ХПН** (трансплантация почки, гемодиализ);
2. **эритропоэтин** – 80–120 ед./кг в неделю п/к до повышения уровня Hb до 110–120 г/л, затем дозу снижают до 50–100 ед./кг в неделю п/к (неэффективность эритропоэтина может быть связана с дефицитом железа, фолиевой кислоты, гиперпаратиреозом);
3. больным на гемодиализе показаны:
  - **препараты железа** (пероральная форма у этой группы пациентов плохо абсорбируется<sup>61</sup>) – венофер – 1–3 г (в/в) в год под контролем концентрации ферритина;
  - **фолиевой кислоты**;
4. при необходимости проводятся **гемотрансфузии**.

### **Рекомбинантный эритропоэтин:**

- **эритропоэтин альфа** (Эпрекс, Эпокрин),

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

## **1.1.2. АНЕМИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

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

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

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

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

## **1. 2. АНЕМИИ СО СНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ЭРИТРОПОЭТИНУ**

### **1.2.1. АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ**

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

**Заболевания, ассоциированные с АХБ:**

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

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

- **хроническая сердечная недостаточность** (анемия обнаруживается у 17% пациентов с впервые выявленной ХСН и является независимым прогностическим фактором летальности);
- **критические больные** (реанимационные пациенты)<sup>62</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

### **Лабораторные симптомы АХБ:**

- нормохромия, при развитии процесса – гипохромия;
- нормоцитная, при длительном процессе становится микроцитной (у 20–50% пациентов снижен показатель MCV<sup>63</sup>);
- Hb – 70–110 г/л;
- ретикулоцитопения;
- снижение концентрации железа в сыворотке;
- снижение ОЖСС;
- нормальная или увеличенная концентрация ферритина.

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

**ДИАГНОСТИКА АХБ.** – Диагноз ставится на основе наличия заболевания, вызывающего анемию, одновременно с исключением других причин анемии (дефицит железа, витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты, гемолиз). **АХБ**, как правило, нормохромная, нормоцитная анемия со сниженной концентрацией железа в сыворотке, сниженной ОЖСС, нормальной или увеличенной концентрацией ферритина в сыворотке, продолжительностью не менее 1–2 месяцев<sup>64</sup>. При длительном течении болезни анемия трансформируется в гипохромную микроцитную.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.** – Снижение концентрации железа при АХБ требует дифференциальной диагностики с ЖДА. Концентрация ферритина в сыворотке и ОЖСС позволяет проводить дифференциальную диагностику АХБ с ЖДА<sup>65</sup>.

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

### **ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ. –**

#### **Необходимость лечения АХБ:**

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



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

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

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

**Альтернативная стратегия** включает:

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

До недавнего времени считалось, что препараты железа при лечении АХБ не показаны. В 2006 г. были опубликованы рекомендации экспертов Европы и США по применению препаратов железа при АХБ.<sup>66</sup>

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

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

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ** (через 4 недели):

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

**1.2.2. АНЕМИЯ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ**

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

**КЛИНИКА АНЕМИИ ПРИ КОСТНОМЗГОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ**

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

**II. Симптомы инфильтративной болезни:**

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

**Характеристика анемии:**

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

**ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ  
ПРИ КОСТНОМЗГОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ**

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

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

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

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

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

## **1.3. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ КОСТНО-МОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

### **1.3.1. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

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

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

В основе патогенеза – аутоиммунная агрессия по отношению к гемопоэзу.

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

#### **КЛИНИКА АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

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

**II. Геморрагический синдром** (обусловлен тромбоцитопенией):

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

кровотечения, гематурия.

### **III. Инфекционные осложнения** (обусловлены нейтропенией):

некротическая ангина, пневмония, сепсис и др.

#### **Лабораторные симптомы апластической анемии:**

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

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

#### **Критерии диагноза:**

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

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

#### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

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

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

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

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

### **ЛЕЧЕНИЕ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

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

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

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

#### **Симптоматическая терапия:**

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

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ.** – При ТКМ пятилетняя выживаемость составляет 72% , при иммуносупрессивной терапии – около 50%<sup>67</sup>.

### **1.3.2. ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА**

**ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ**<sup>68</sup> (ПККА) – группа болезней, характеризующаяся редукцией или отсутствием эритроидных предшественников в костном мозге.

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

**КЛИНИКА ПККА. – Характеристика анемии:**

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

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

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

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

## **2. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

### **2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

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

#### **ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ:**

##### **I. Наследственные (врождённые) ГА:**

###### **1. мембранные дефекты:**

1.1. *наследственный* *сфероцитоз,*

Таблица 20

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Тип анемии	Этиология	Ассоциированные заболевания	Диагноз	Лечение
<b>Приобретённые ГА</b>				
Иммунные	Антитела к поверхностному антигену эритроцитов	Идиопатическая, Опухоли, Аутоиммунные болезни, Инфекции, Трансфузии, Лекарства	Положительная прямая проба Кумбса	Отмена лекарств, Глюкокортикостероиды, Спленэктомия, Плазмаферез
Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)	Механическое разрушение эритроцитов в циркуляции	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, Гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром <sup>3</sup> , Преэклампсия	Шистоциты	Лечение основного заболевания (см. разд. "ТМА" <sup>4</sup> , стр.66)
Анемия, ассоциированная с инфекцией	Малярия Бабезиоз  <i>Clostridium Perfringens</i>		Обнаружение паразита в толстой капле крови или мазке крови, Посев крови	Антибиотикотерапия
ПНГ	Появление патологического клона эритроцитов вследствие соматической мутации		Положительная сахарозная проба и проба Хема, отсутствие CD55, CD59 на эритроцитах	Гемотрансфузии, Оральные антикоагулянты, Препараты железа
<b>Врождённые ГА</b>				
Мембранопатии	Сфероцитоз  Овалоцитоз Стоматоцитоз Акантоцитоз		Сфероциты и отрицательная проба Кумбса Овалоциты Стоматоциты Семейный анамнез	Спленэктомия при выраженном, тяжёлом гемолизе
Энзимопатии	Дефицит Г6ФД Дефицит пируваткиназы	Инфекции, Лекарства Конские бобы	Снижение активности Г6ФД	Отмена лекарств, Лечение инфекции
Гемоглобинопатии	Талассемии Серповидноклеточная анемия		Электрофорез гемоглобина, Молекулярная диагностика	Гемотрансфузии

<sup>3</sup> ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови

<sup>4</sup> ТМА - тромботическая микроангиопатия

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

## **II. Приобретённые ГА:**

1. **иммунные приобретённые ГА:**
  - 1.1. *аутоиммунные (АИГА):*
    - с тепловыми неполными антителами,
    - с тепловыми гемолизинами,
    - с холодowymi агглютининами,
    - пароксизмальная холодовая гемоглобинурия;
  - 1.2. *изоиммунные (аллоиммунные):*
    - гемолитические трансфузионные реакции,
    - гемолитическая болезнь новорожденных.
2. **неиммунные приобретённые ГА:**
  - 2.1. *синдром фрагментированных эритроцитов* (табл. 21),
  - 2.2. *ПНГ*,
  - 2.3. *анемия, ассоциированная с инфекцией* (малярия, бабезиоз, сепсис, вызванный клостридией),
  - 2.4. *токсическая анемия* (мышьяк, медь, свинец, хлораты, яды змей и пауков и др.),
  - 2.5. *болезнь Вильсона* (ГА может быть первым проявлением болезни, встречается у 15% больных<sup>69</sup>),
  - 2.6. *шпороклеточная анемия при болезнях печени*,
  - 2.7. *гипофосфатемия*,
  - 2.8. *анемия, индуцированная физическими агентами* (термический ожог, радиация),
  - 2.9. *гиперспленизм*.



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

**Для гемолиза характерны:**

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

**Для внутрисосудистого гемолиза специфичны:**

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

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

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

## **2.2. КЛИНИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

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

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

**II. Синдром гемолиза:**

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

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

## **2.3. ДИАГНОСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

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

**ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:**

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

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

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

### **Результаты исследования:**

- **шистоциты**, форма: полудиск с двумя – тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольник, маленький неправильной формы фрагмент<sup>70</sup> (см. подробнее разд. "Шистоцитоз" стр.65),
- **сфероциты** (АИГА и наследственный сфероцитоз),
- **эллиптоциты** – *основание диагноза наследственный эллиптоцитоз* (при исследовании крови у родственников могут быть выявлены аналогичные изменения),
- **стоматоциты** – *основание диагноза наследственный стоматоцитоз* (при исследовании крови у родственников могут быть выявлены аналогичные изменения),
- **акантоциты** (врождённый и приобретённый акантоцитоз).

### **ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:**

#### **проба Кумбса**

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

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

### **ТРЕТИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:**

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

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

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

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

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

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

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

#### **ЧЕТВЁРТЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:**

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

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

3. **исключение других ферментопатий.**

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

**ПРОГНОЗ** зависит от нозологической формы.

## **2.4. ШИСТОЦИТОЗ**

Повышенное количество шистоцитов может быть при различной патологии<sup>71</sup> (табл. 21).

Таблица 21

#### **ЗАБОЛЕВАНИЯ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ШИСТОЦИТОЗОМ**

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

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

Вследствие разрушения эритроцитов при прохождении через изменённые артериолы и капилляры развивается **микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)**. Сочетание МАГА с тромбоцитопенией называется тромботической МАГА или **тромботической микроангиопатией**<sup>5</sup> (ТМА).

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

### Характеристика клинического синдрома ТМА:

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

<sup>5</sup> Термины “тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия” или “тромботическая микроангиопатия” ввёл *W. Symmers* (1952 год).

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

**ГЕМОЛИТИКО–УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.** – Синдром впервые выявлен<sup>6</sup> у детей с продромой в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, МАГА и острой почечной недостаточностью (ОПН). Установлена связь синдрома с *Escherichia coli* 0157:H7<sup>7</sup>. Значительно реже заболевание диагностируется у взрослых пациентов. ГУС может развиваться вслед за диареей (Д<sup>+</sup>), но встречается и атипичная (“бездиарейная” (Д<sup>-</sup>)/ идиопатическая/ спорадическая/ первичная) форма с более плохим прогнозом. **ГУС характеризуется** сочетанием ТМА с ОПН. Болезнь иногда проявляется полиорганной патологией, включая неврологические осложнения, поражение печени и сердца. Клинические симптомы ГУС, особенно при поражении нервной системы, мало отличаются от ТТП, их дифференциация сложна. Некоторые специалисты рассматривают ТТП и ГУС как одно заболевание – ТТП–ГУС<sup>72</sup> (вероятная частота ТТП–ГУС: в США – 6,5 в год/млн. жителей, в Великобритании – 2,2<sup>73</sup>).

## **2.6. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковица)<sup>8</sup>**

**Тяжесть острого заболевания, его молниеносное развитие, крайне агрессивное течение, при отсутствии правильного лечения быстро приводящее к гибели** (показатель летальности без адекватного оперативно назначенного лечения приближается к 100%<sup>74</sup>, при современной терапии излечивается 70-91% больных<sup>75</sup>) **требует от врача принятия срочных мер по диагностике и незамедлительному лечению уже в первые дни болезни!** В связи с этим мы подробно рассмотрим особенности болезни Мошковица<sup>76</sup>.

<sup>6</sup> ГУС впервые описан *C.E. von Gasser* с соавторами (Швейцария, 1955 г.).

<sup>7</sup> Ассоциированность ГУС с инфекцией была описана *M.A. Karmali* с коллегами (1983 г.)

<sup>8</sup> Впервые болезнь Мошковица описал в 1924 г. *E. Moschowitz* (США), термин “тромботическая тромбоцитопеническая пурпура” ввели *K. Singer, F.P. Bornstein* и *A. Wiles*<sup>8</sup> (1947 г.).

В основе заболевания образование тромбоцитарных тромбов концевых артериол и капилляров приводящее к дисфункции внутренних органов. Разрушение эритроцитов обусловлено сужением просвета сосудов. Болезнь развивается в основном у молодых людей (медиана возраста – 35 лет), чаще возникает у женщин<sup>77</sup>.

**Частота идиопатической ТТП**, по данным Регистра ТТП–ГУС штата Оклахома (США), составляет 4,46 в год/млн. жителей<sup>78</sup>. Регистр ТТП/ГУС Японии даёт возможность выявить соотношение форм и видов приобретённой ТТП (213 человек)<sup>79</sup> – таблица 22.

Таблица 22

**ФОРМЫ И ВИДЫ ПРИОБРЕТЁННОЙ ТТП (регистр Японии)**

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

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

При ТТП у значительной части пациентов (35%) развивается абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией<sup>80</sup>.

Для ТТП характерна **классическая пентада** (частота: 34–77%<sup>81</sup>):

1. **тромбоцитопения** (часто тяжелая);
2. **микроангиопатическая гемолитическая анемия** (МАГА);
3. **неврологические нарушения**;
4. **поражение почек**;
5. **лихорадка**<sup>82</sup>.

Подробная характеристика элементов классической пентады ТТП дана в таблице 23.

Таблица 23

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАССИЧЕСКОЙ ПЕНТАДЫ ТТП**

<b>Элемент пентады</b>	<b>Характеристика</b>
<b>Тромбоцитопения</b> (часто тяжелая)	количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ – у большинства пациентов (ср. – $18 \times 10^9/\text{л}$ );
	геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, дёсенные и, реже – желудочно–кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохаркание)
<b>Микроангиопатическая гемолитическая анемия</b>	снижение гемоглобина (40–80 г/л);
	ретикулоцитоз;
	шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови ( $> 1\%$ от общего количества эритроцитов) <sup>83</sup> ; в среднем количество шистоцитов при ТТП – 8,35% от общего количества эритроцитов (1–18,4%), норма: 0,05–0,08% (0–0,27%) <sup>84</sup> ; в течение первых двух дней при ТТП увеличения количества шистоцитов может не быть <sup>85</sup> .
	гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции);
	отрицательный прямой антиглобулиновый тест (отрицательная проба Кумбса);
	повышение уровня ЛДГ (отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей)
<b>Неврологические нарушения</b>	нарушение сознания вплоть до комы – часто
	головная боль, судороги
	фокальные нарушения (гемиплегия, нарушение зрения, афазия, парезы) – менее характерны
<b>Поражение почек</b>	микрогематурия – наиболее характерна
	протеинурия – наиболее характерна
	цилиндрурия
	повышение креатинина – около половины больных
	ОПН – менее характерна
	нефротический синдром – очень редко
<b>Лихорадка</b>	чаще неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами

**ДИАГНОСТИКА ТТП.**

**Диагностическая диада**<sup>86</sup>:

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



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

**ЛЕЧЕНИЕ ТТП. – Алгоритм лечения приобретённой ТТП** (рис. 3), в основе – схема терапии, разработанная *J.N. George*<sup>87</sup>, учтены рекомендации *British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology*<sup>88</sup>. Элементы, включённые в отдельные режимы терапии ТТП, выделены пунктиром.

#### **БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ТТП**

- Начать лечение желательно в течение первых суток болезни;
- Терапия должна включать плазмозамену (ПЗ):  
**40–60 мл/кг массы в сутки**

*Необходимый объём плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки*<sup>89</sup>.

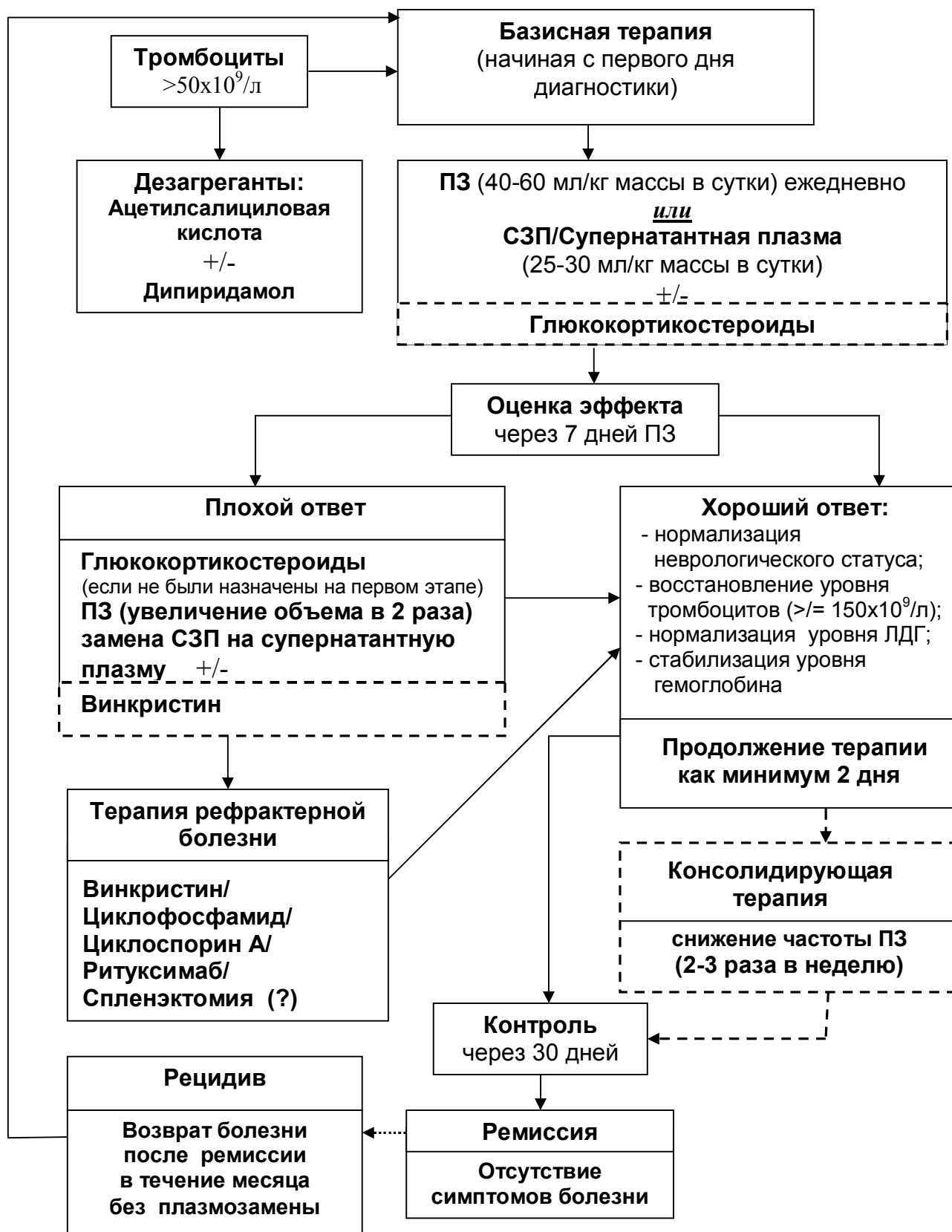
**или** (в случае невозможности немедленной ПЗ)

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

*По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с ПЗ, однако, около 30% больных нуждаются в переводе на ПЗ из-за перегрузки жидкостью*<sup>90</sup>.

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

Рисунок 3. АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПРИОБРЕТЁННОЙ ТТП



**Глюкокортикостероиды.** – Некоторые режимы в дополнение к ПЗ с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикостероидов (преднизолон (1 мг/кг массы)/ метилпреднизолон (2 мг/кг массы в/в) или пульс-терапия (по 1 г в/в – 3 дня))<sup>91</sup>. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены.

**Антитромбоцитарные агенты (дезагреганты):** низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сутки) назначаются, если количество тромбоцитов больше  $50 \times 10^9/\text{л}$ <sup>92</sup>, часто – в сочетании с дипиридамом (400 мг в сутки)<sup>93</sup>.

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

**Фолиевая кислота:** по мнению ряда исследователей, препарат целесообразно назначать всем пациентам<sup>94</sup>. **Гемодиализ:** больные с почечной недостаточностью могут нуждаться в этой процедуре.

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

**Ответ на терапию:**

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

**Считается целесообразным осуществлять ПЗ:**

- ежедневно до получения ответа на терапию,
- затем – ещё в течение как минимум двух дней<sup>95</sup>.

Нет клинических параметров, определяющих оптимальную продолжительность терапии. После отмены ПЗ типично крайне быстрое обострение, проявляющееся падением тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмозаменной терапии (**частота возврата болезни** – 29–82%). Возможность отказа от ПЗ у каждого конкретного пациента определяется опытным путём<sup>96</sup>.

**КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.** – С целью предотвращения ухудшения состояния больного в некоторых клиниках после получения ответа проводится консолидирующая терапия – снижение частоты ПЗ до 2–3 раз в неделю<sup>97</sup>. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

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

**РЕФРАКТЕРНОСТЬ К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ** (плохой ответ)<sup>98</sup> после 7 дней лечения: персистирующая тромбоцитопения ( $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ) или повышенный уровень ЛДГ<sup>99</sup>.

**ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ БОЛЕЗНИ.** – Нет единой тактики лечения рефрактерных больных: при отсутствии эффекта от ПЗ целесообразно применение криосупернатантной плазмы; при угрожающем жизни состоянии необходимо увеличить объём заменяемой плазмы в два раза<sup>100</sup>; если до этого этапа лечения терапия не включала **глюкокортикостероиды**, после фиксации рефрактерности они назначаются<sup>101</sup>; в разных протоколах к ПЗ и глюкокортикостероидам добавляются различные препараты.

**Винкристин:** при лечении рефрактерной к плазмозаменной терапии болезни используют винкристин: *режим I:* 4 введения по 1 мг через 3 дня (1-ый, 4-ый, 7-ой, 10-ый дни)<sup>102</sup>; *режим II:* 0,02 мг/кг (1-ый, 5-ый, 9-ый, 13-ый дни); *режим III:* 2 мг – 1 раз в неделю<sup>103</sup>; *режим*

*IV*: первый курс: 1-ый день – 2 мг, 4-ый и 7-ой дни – по 1 мг, через неделю проводят второй курс<sup>104</sup>. Ответ отмечается после первой недели терапии, иногда – уже через два дня после первой инъекции винкристина.

**Циклофосфамид**<sup>105</sup>: ежедневное введение циклофосфамида (1,5 мг/кг массы) или пульс терапия (1 г/м<sup>2</sup>) дают эффект при тяжёлом течении, рефрактерном к ПЗ.

**Циклоспорин А**<sup>106</sup>: несмотря на увеличение риска возникновения посттрансплантационных ТМА при лечении циклоспорином, имеются сведения о его результативности при тяжёлой рефрактерности: *режим I*: 5 мг/кг массы; *режим II*: 150 мг в сутки. Клинический и гематологический ответ отмечается через 7–14 дней после начала приёма препарата, оптимальная продолжительность терапии не определена.

**Ритуксимаб**<sup>107</sup>: данные об успешном лечении ритуксимабом (1 раз в неделю – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в (2–8 введений)) получены при тяжёлой рефрактерной/рецидивирующей ТТП в малых группах больных.

**РЕМИССИЯ**: устранение симптомов и прекращение проведения ПЗ в течение 30 дней<sup>108</sup>.

**ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ТТП.** – Большинство рецидивов фиксируется в течение года, но описаны случаи возврата болезни и через 10 лет после первого эпизода заболевания<sup>109</sup>. **Частота рецидива** у пациентов, достигших ремиссии, – 11%–36%<sup>110</sup>. Лечение рецидива аналогично начальной терапии и в большинстве случаев успешно благодаря ускоренному процессу диагностики и оперативному решению вопроса о проведении ПЗ. К сожалению, у некоторых пациентов отмечается многократное рецидивирование.

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

12 месяцев) с постепенной отменой в течение 6 месяцев<sup>111</sup>; **азатиоприн** (1,5 мг/кг массы – 6–12 месяцев)<sup>112</sup>, **ритуксимаб**<sup>113</sup>.

**ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТТП.** – Инфузии плазмы каждые 2–3 недели без ПЗ должны предотвращать возникновение рецидива<sup>114</sup>.

**Динамика симптомов в процессе лечения.** – *C.E. Thompson* с соавторами<sup>115</sup> приводит данные о времени, затрачиваемом на устранение симптомов заболевания (35 пациентов с ТТП, 41 эпизод болезни):

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

Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 ПЗ (ср. – 15,8)<sup>116</sup>.

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

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОЗАМЕННОЙ ТЕРАПИИ ТТП:**

- **высокая эффективность плазмозамены:**
  - *ТТП, связанная с беременностью;*
  - *острая идиопатическая ТТП;*
  - *острая иммуноопосредованная лекарственная ТТП* (тиклопидин<sup>117</sup>, клопидогрель<sup>118</sup>, хинин-ассоциированная<sup>119</sup>);
- **средняя эффективность плазмозамены:**
  - *ТТП на фоне аутоиммунных заболеваний* (СКВ<sup>120</sup>, АФС<sup>121</sup>, болезнь Шегрена<sup>122</sup>, ревматоидный артрит, склеродермия<sup>123</sup>, узелковый периартериит) – ПЗ используется как дополнение к интенсивной иммуносупрессивной терапии<sup>124</sup>;
  - *ВИЧ-ассоциированная ТТП* – основной метод лечения – ПЗ, выживаемость больных ТТП на фоне СПИДа – 57%<sup>125</sup>; рекомендуется подключение высокоактивной антиретровирусной терапии, при данном варианте лечения прогноз неясен<sup>126</sup>;
- **низкая эффективность плазмозамены:**
  - *ТТП после трансплантации костного мозга* – как правило, ПЗ неэффективна, проводится иммуноадсорбция с помощью колонок, содержащих высокоочищенный стафилококковый протеин А<sup>127</sup>;
  - *ТТП при онкологических заболеваниях* – часто рефрактерна к плазмозаменной терапии, также используется метод экстракорпоральной иммуноадсорбции<sup>128</sup>;
  - *дозозависимая лекарственная ТТП* (митомицин, циклоспорин, такролимус, циклофосфан)<sup>129</sup> – ПЗ может быть неэффективна<sup>130</sup>, в некоторых случаях циклоспорин- и такролимус-ассоциированной ТТП отмена препарата достаточна для достижения ремиссии<sup>131</sup>.

**Возможные осложнения при проведении плазмозамены**<sup>132</sup>:

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

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

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

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

**является наличие как минимум двух симптомов:**

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

При возникновении подозрения на диагноз ТТП необходимо:

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



## Приложение 1

**АНЕМИЯ ПРИ ВИЧ**

**Частота анемии** у больных СПИД с выраженной клинической картиной – 70–90%<sup>133</sup>.

**ВИДЫ АНЕМИИ ПРИ ВИЧ.** – **АХБ** самый распространённый вид анемии при инфицированности ВИЧ. **Аутоиммунная гемолитическая анемия** выявляется нечасто. **Частота ТМА** (ТТП и ГУС) при ВИЧ выше, чем в популяции<sup>134</sup>, в основном развивается в поздней стадии болезни, но может быть и первичным проявлением ВИЧ.

**ПРИЧИНЫ АНЕМИИ ПРИ ВИЧ:**

- **ВИЧ;**
- **лекарственная терапия ВИЧ и его осложнений** (зидовудин, ганцикловир, амфотерицин В, триметоприм, дапсон, делавиридин) – одна из основных причин анемии (22%<sup>135</sup>) в этой группе больных;
- **парвовирус В19** может вызывать тяжёлую хроническую анемию при ВИЧ;
- при значительной депрессии гемопоэза можно предположить инфекцию *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*.;
- вызывается ли ВИЧ-ассоциированная ТТП собственно ВИЧ или сочетанными с этой инфекцией цитомегаловирусом (при ВИЧ-ассоциированной ТМА инфицированность ЦМВ – 50%<sup>136</sup>), *Escherichia coli* 0157:H7, вторичными опухолями – неизвестно.

**ЛЕЧЕНИЕ.** – **Антиретровирусная терапия**, в ряде случаев эффективен **эритропоэтин**. При парвовирусе В19 необходим **внутривенный иммуноглобулин** (400 мг/кг в день – 5 дней). Главный метод лечения ВИЧ-ассоциированной ТТП – **ПЗ** (подробнее см. стр. 72).

## Приложение 2

### АНЕМИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ

**Анемия при хронических заболеваниях печени нормоцитная, лёгкая или средней степени тяжести.** Также при заболеваниях печени может выявляться **мягкая макроцитная анемия.**

При терминальных стадиях печёночных процессов может иметь место **шпороклеточная ГА**, характеризующаяся появлением в крови **акантоцитов**, часто **в сочетании с тромбоцитопенией.**

Возможны **другие виды ГА:**

– **транзиторная ГА** при жировом перерождении печени и гипертриглицеридемии,

– **транзиторная ГА со стоматоцитозом,**

– **ГА с эхиноцитами** (у алкоголиков при плохом питании с тяжёлой гипофосфатемией),

– **АИГА.**

При циррозе с развитием портальной гипертензии и вторичной спленомегалии **анемия** появляется вследствие гиперспленизма и **может сочетаться с лейкопенией и тромбоцитопенией.**

Кровопотери из варикознорасширенных вен пищевода могут быть причиной **ЖДА.**

При острых вирусных гепатитах может возникнуть **апластическая анемия.**

**АЛКОГОЛИЗМ.** – Следствием прямого токсического влияния алкоголя может быть супрессия костномозгового кроветворения. Кроме того, при алкоголизме может развиваться дефицит фолиевой кислоты и сидеробластная анемия.

## Приложение 3

**АНЕМИЯ У ПОЖИЛЫХ****НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ<sup>137</sup>:**

- снижение выживаемости,
- слабость, потребность в уходе,
- возрастает риск терапевтических осложнений, связанных с химиотерапией (например, токсичность),
- возрастает риск коронарной смерти,
- возрастает риск возникновения застойной сердечной недостаточности,
- возрастает риск развития деменции.

Анемия у пожилых значительно ухудшает состояние пациентов, влияя на качество и продолжительность жизни. При проведении цитостатической химиотерапии у больных старше 65 лет уровень гемоглобина не должен быть  $< 120$  г/л<sup>138</sup>. Нельзя допускать, чтобы уровень гемоглобина опускался ниже 100 г/л, это может привести к потере функциональной самостоятельности пациента и необходимости ухода за ним<sup>139</sup>.

Несмотря на то что, неоднократно ставился вопрос о необходимости пересмотра критериев анемии у пожилых в сторону повышения нижней границы нормы уровня гемоглобина до 140 г/л у мужчин и 130–135 г/л у женщин (аргументом, в частности, выступили данные Women's Health and Aging Studies об ассоциированности уровня гемоглобина  $< 135$  г/л у женщин старше 65 лет с тяжелыми последствиями: потребность больных в уходе, повышенный риск смертности<sup>140</sup>) критерии анемии были сохранены.

**Частота развития анемии у лиц старше 65 лет в США:** мужчины – 11,0%, женщины – 10,2%<sup>141</sup>, до 75 лет анемия чаще возникает у женщин, после 75 лет – у мужчин<sup>142</sup>. С возрастом риск развития анемии повышается (табл. 24)<sup>143</sup>.

Таблица 24

**ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ**<sup>144</sup>

Возраст \ Пол	Частота, %	
	Мужчины	Женщины
60–69 лет	5	8
Старше 69 лет	12	15

Характеристика основных причин анемии и её видов у пожилых дана в таблице 25.

Таблица 25

**ОБЩИЕ ПРИЧИНЫ/ВИД АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ**<sup>145</sup>

Причина/Вид анемии	Частота, %
АХБ	30–45
ЖДА	15–30
Анемия, вызванная кровопотерей	5–10
Дефицит витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты	5–10
Хронический лейкоз или лимфома	5
МДС	5
Неясная причина	15–25

## **ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ**<sup>146</sup>

### **I. Необходимые исследования:**

1. **anamnez** с акцентом:
  - на заболеваниях, связанных с анемией;
  - на приеме лекарств (аспирина и других НПВП);
2. **осмотр**;
3. **общий анализ крови с тромбоцитами, абсолютное количество ретикулоцитов**;
4. **тесты содержания железа** (концентрация железа и ферритина в сыворотке, ОЖСС, растворимые трансферриновые рецепторы);
5. **тесты дефицита витамина В<sub>12</sub>** (уровень кобаламина, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке);
6. **креатинин**;
7. **биохимия крови**;
8. **эритропоэтин в сыворотке**.

**II. Дополнительные исследования:**

1. **Т4, ТТГ, тестостерон в сыворотке;**
2. **тесты воспаления** (СОЭ, С – реактивный протеин);
3. **пункция костного мозга, биопсия, цитогенетика** (особенно при подозрении на МДС);
4. **концентрация фолиевой кислоты** в сыворотке или эритроцитах;
5. выявление *Helicobacter pylori*;
6. **ФГДС и ФКС.**

**ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ.** – Пожилые плохо переносят анемию, в связи с этим требует коррекции даже лёгкая анемия. Особенно это касается АХБ и вторичных анемий при патологии почек, печени, эндокринных органов.

Лечение постцитостатической анемии у пожилых должно начинаться с появлением первых признаков слабости<sup>147</sup>. Основная роль в лечении этого вида анемии отводится эритропоэтину. Он показан большинству онкологических больных.

**Приложение 4****УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ<sup>148</sup>**

**Уровень доказательности А** – мета–анализ рандомизированных контрольных исследований или по крайней мере одно рандомизированное исследование;

**Уровень доказательности В** – по крайней мере одно качественно разработанное контрольное исследование без рандомизации; по крайней мере одно качественное квази–экспериментальное исследование какого-либо другого типа; качественно разработанное неэкспериментальное описательное исследование, как например, сравнительное исследование, изучение взаимосвязей и контрольные исследования конкретных случаев;

**Уровень доказательности С** – доклады экспертной комиссии или мнения и/или клинический опыт авторитетных специалистов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД** – артериальное давление  
**АИГА** – аутоиммунная гемолитическая анемия  
**АЛГ** – антилимфоцитарный глобулин  
**АЛТ** – аланин аминотрансфераза  
**АСТ** – аспартат аминотрансфераза  
**АХБ** – анемия при хронических болезнях  
**ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека  
**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения  
**Г6ФД** – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа  
**ГА** – гемолитическая анемия  
**ГУС** – гемолитико-уремический синдром  
**ГЦ** – гомоцистеин  
**ДВС** – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови  
**ДЦ** – диагностическая ценность  
**ЖДА** – железодефицитная анемия  
**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт  
**ЛДГ** – лактат дегидрогеназа  
**МА** – мегалобластная анемия  
**МАГА** – микроангиопатическая гемолитическая анемия  
**МДС** – миелодиспластический синдром  
**ММК** – метилмалоновая кислота  
**НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты  
**ОЖСС** – общая железосвязывающая способность сыворотки  
**ОПН** – острая почечная недостаточность  
**ПЗ** – плазмозамена  
**ПНГ** – пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
**РТР** – растворимые трансферриновые рецепторы  
**СЗП** – свежемороженая плазма  
**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов  
**СПИД** – синдром приобретённого иммунодефицита  
**С-РП** – С-реактивный протеин  
**ТТГ** – тиреотропный гормон  
**ФГС** – фиброгастроскопия  
**ФДА** – фолиеводефицитная анемия  
**ФКС** – фиброколоноскопия  
**ХПН** – хроническая почечная недостаточность  
**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность  
**НЬ** – гемоглобин  
**МСН** – среднее содержание гемоглобина в эритроците  
**МСV** – средний объём эритроцита  
**RDW** – распределение эритроцитов по объёму

## ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Бэйн Б.Дж., Гунта Р. Справочник гематолога. А–Z – М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 280 с.
- <sup>2</sup> Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization, 2001.
- <sup>3</sup> Altes A.A.H. et al. Iron deficiency and iron overload in an adult population of Catalonia// Hematology J. 2004, Suppl. abstr.680: p.232.
- <sup>4</sup> Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. CDC. MMWR. Recommendations and Reports 1998; 47, No. RR–3.
- <sup>5</sup> Там же.
- <sup>6</sup> Andrews N.C. Disorders of iron metabolism// N. Engl. J. Med. 1999; 341(26): 1986–1995.
- <sup>7</sup> Goddard A.F. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology, 2005.
- <sup>8</sup> Commentary on Guideline 6: Assessing and optimizing iron stores// Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14, Suppl.5: 14–15.
- <sup>9</sup> Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ), 2005.
- <sup>10</sup> Бельмер С.В. и др. Целиакия: состояние проблемы// Лечащий врач 2003; № 6; Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов, 2005.
- <sup>11</sup> <http://celiac.spb.ru/inform.htm>
- <sup>12</sup> Там же.
- <sup>13</sup> Silber M.H, Richardson J.W. Multiple blood donations association with iron deficiency in patients with restless legs syndrome// Mayo Clin. Proc. 2003; 78: 52–54.
- <sup>14</sup> Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization 2001; Соколова М.Ю., Никонов А.П. Железодефицитная анемия у беременных и её лечение гино-тардифероном// Тер. арх. 2003; Т.75(7): 87–88.
- <sup>15</sup> Schaefer R. и др. Информационный бюллетень по препаратам железа. Рекомендации по лечению железодефицитной анемии// Гем. и трансф. 2004; Т.49(4): 40–47.
- <sup>16</sup> Iron deficiency anemia// in: Guidelines for Adolescent Nutrition Services. Stang J., Story M. (eds). Ch.9, 2005: 101–108.
- <sup>17</sup> Орджоникидзе Н.В. Стратегия и тактика ведения беременных и родильниц с анемией// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; Т.2(5–6).
- <sup>18</sup> Goddard A.F. et al. Указ соч. BSG Guidelines in Gastroenterology, 2005.
- <sup>19</sup> Там же.
- <sup>20</sup> Там же.
- <sup>21</sup> Там же.
- <sup>22</sup> Там же.
- <sup>23</sup> Там же.
- <sup>24</sup> Там же.
- <sup>25</sup> Идельсон Л.И., Воробьёв П.А. Железодефицитные анемии/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьёва. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- <sup>26</sup> Stoltzfus R.J., Dreyfuss M.L. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. INACG.
- <sup>27</sup> Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease// N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1011-1023.
- <sup>28</sup> Там же.
- <sup>29</sup> Там же.
- <sup>30</sup> Figlin E. et al. High prevalences of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel// Br. J. Haemat. 2003; 123: 696–701.
- <sup>31</sup> Andrès E. et al. Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients// CMAJ 2004; 171(3): 251–259.
- <sup>32</sup> Clarke R. et al. Screening for vitamin B–12 and folate deficiency in older persons// Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77: 1241–1247.

- <sup>33</sup> *Томилов А.Ф., Мазалова Н.С.* Дефицитные анемии. Пособие для врачей. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1998. – 50 с.
- <sup>34</sup> *Dharmarajan T.S.* et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults// *Geriatrics* 2003; 58(3): 30–38.
- <sup>35</sup> Там же.
- <sup>36</sup> *Dharmarajan T.S.* et al. Указ. соч.// *Geriatrics* 2003.
- <sup>37</sup> *Andrès E.* et al. Указ. соч.// *CMAJ* 2004.
- <sup>38</sup> Там же.
- <sup>39</sup> Там же.
- <sup>40</sup> Там же.
- <sup>41</sup> *Carmel R.* Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues// *Blood Reviews* 2001; 15: 9–18.
- <sup>42</sup> *Andrès E.* et al. Указ. соч. *CMAJ* 2004.
- <sup>43</sup> *Mills J.L.* et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain// *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1474–1477.
- <sup>44</sup> *Dharmarajan T.S.* et al. Указ. соч.// *Geriatrics* 2003.
- <sup>45</sup> Там же.
- <sup>46</sup> *Oh R.C., Brown D.L.* Vitamin B<sub>12</sub> deficiency// *Am. Family Physician* 2003; 67(5): 979–986.
- <sup>47</sup> *Демидова А.В.* Анемии. Учебно–практическое пособие. – М.: Изд-во “Оверлей”, 1993 . – 88 с.
- <sup>48</sup> *Томилов А.Ф., Мазалова Н.С.* Указ. соч.
- <sup>49</sup> *Идельсон Л.И., Воробьёв П.А.* Анемии обусловленные дефицитом витамина В<sub>12</sub>/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьёва. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- <sup>50</sup> *Andrès E.* et al. Указ соч.// *CMAJ* 2004.
- <sup>51</sup> *Kahn M.J.* Underproduction anemias Ch.5./ *ASH–SAP* Ed. J.N. George and ME. Williams 2003.
- <sup>52</sup> *Dharmarajan T.S.* et al. Указ. соч.// *Geriatrics* 2003.
- <sup>53</sup> Там же, *Dharmarajan T.S.* et al. Life threatening vitamin B<sub>12</sub> deficiency: will timely screening make a difference?// *World J. Gastroenterol.* 2000; 6(3): 456–457.
- <sup>54</sup> *Andrès E.* et al. Указ соч.// *CMAJ* 2004.
- <sup>55</sup> *Clarke R.* et al. Указ. соч.// *Am. J. Clin. Nutr.* 2003.
- <sup>56</sup> *Klee G.G.* Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B<sub>12</sub> and folate// *Clin. Chem.* 2000; 46: 8(B): 1277–1283.
- <sup>57</sup> Там же.
- <sup>58</sup> Там же.
- <sup>59</sup> Commentary on Guideline 6: Assessing and optimizing iron stores// *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14, Suppl.5: 14–15.
- <sup>60</sup> Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии (Практическое руководство)/ Под ред. К.Я. Гуревича. – С. –П., ИКФ “Фолиант”, 2001. – 59 с.
- <sup>61</sup> Guideline 8: Administration supplemental iron// *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14, Suppl.5: 17–18.
- <sup>62</sup> *Katodritou E., Christakis J.* Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease// *Haema* 2006; 9(1): 45–55.
- <sup>63</sup> *Means R.T. Jr.* Recent developments in the anemia of chronic disease// *Current. Hematology Reports* 2003; 2: 116–121.
- <sup>64</sup> *Новик А.А., Богданов А.Н.* Анемии (от А до Я). Руководство для врачей. – СПб., Издательский дом “Нева”, 2004. – 320 с.
- <sup>65</sup> *Tefferi A.* Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis// *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1274–1280.
- <sup>66</sup> *Cavill I.* et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations// *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22(4): 731–737.



- <sup>67</sup> Михайлова Е.А. Апластическая анемия/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьёва. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- <sup>68</sup> См. подробнее: Пивник А.В. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьёва.
- <sup>69</sup> Воробьёв А.И. и др. Болезнь Вильсона и вторичные медные гемохроматозы в практике гематолога// Тер. арх. 2004; Т.76(7): 55–59.
- <sup>70</sup> Bull Br.S., Breton-Gorius J. Morphology of the erythron/ Williams Hematology, 1995: 349–363; Lesesve J.-F. et al. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation// Bone Marrow Transplant. 2004; 34(4): 357–362.
- <sup>71</sup> Bain B. Interactive haematology image bank. CD. – Blackwell Science, 1999.
- <sup>72</sup> George J.N. Указ соч.// Blood 2000.
- <sup>73</sup> Miller D.P. et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome// Epidemiology 2004; 15(2): 208–215.
- <sup>74</sup> George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome// Blood 2000; 96(4): 1223–1229.
- <sup>75</sup> Rock G.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group// N. Engl. J. Med. 1991; 325(6): 393–397; Bell W.R. et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients// N.Engl.J.Med. 1991; 325(6): 398–403.
- <sup>76</sup> Филатов Л.Б., Спирин А.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: особенности диагностики и лечения// Тер. арх. 2004; Т.76(8): 86–90.
- <sup>77</sup> Nabhan Ch., Kwaan H.C. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematol./ Oncol. Clin. N. Am. 2003; 17: 177–199.
- <sup>78</sup> Terrell D.R. et al. Указ. соч.// J. Thromb. Haemost. 2005.
- <sup>79</sup> Matsumoto M. et al. Указ. соч.// Blood 2003.
- <sup>80</sup> George J.N., El-Harake M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms/ Williams Hematology, 1995: 1290–1315.
- <sup>81</sup> Thompson C.E. et al. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic// Blood 1992; 80(8): 1890–1895.
- <sup>82</sup> Цит. по: George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome// Blood 2000; 96(4): 1223–1229.
- <sup>83</sup> Moake J.L. Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematology 2004: 407–423.
- <sup>84</sup> Perelman S. et al. Microangiopathic anaemia following thrombopenic purpura// Arch. Fr. Pediatr. 1993; 50(8): 689–691; Kanamori H. et al. Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation// Int. J. Hematol. 2003; 77(2): 180–184; Burns E.R. et al. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura// Am. J. Hemat. 2004; 75(1): 18–21.
- <sup>85</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias// Br. J. Haemat. 2003; 120: 556–573; Burns E.R. et al. Указ. соч.// Am. J. Hemat. 2004.
- <sup>86</sup> George J.N. Указ. соч.// Blood 2000.
- <sup>87</sup> Там же.
- <sup>88</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- <sup>89</sup> Bellia M., Kontopoulou-Griva I. Указ. соч.// Haema 2001.
- <sup>90</sup> Coppo P. et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome// Medicine (Baltimore) 2003; 82(1): 27–38.
- <sup>91</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- <sup>92</sup> Там же; Bellia M., Kontopoulou-Griva I. Указ. соч.// Haema 2001; Shumak K.H. et al. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura// Ann. Intern. Med. 1995; 122(8): 569–572.
- <sup>93</sup> Shumak K.H. et al. Указ. соч.// Ann. Intern. Med. 1995.
- <sup>94</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.

---

<sup>95</sup> Там же.

<sup>96</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000.

<sup>97</sup> Там же.

<sup>98</sup> Там же.

<sup>99</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.

<sup>100</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000.

<sup>101</sup> Там же.

<sup>102</sup> *Bobbio-Pallavicini E.* et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP// Eur. J. Haematol. 1994; 52(4): 222–226. *Ferrara F.* et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura// Ann. Hematol. 1999; 78(11): 521–523; *Suvajđžić-Vuković N.* et al. The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report// Haema 2005; 8(2): 300–303.

<sup>103</sup> *Bobbio-Pallavicini E.* et al. Указ. соч.// Eur. J. Haematol. 1994.

<sup>104</sup> *Ferrara F.* et al. Указ. соч.// Ann. Hematol. 1999.

<sup>105</sup> *Allan D.S.* et al. Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy// Haematologica 2001; 86(8): 844–850.

<sup>106</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.

<sup>107</sup> *Chemnitz J.* et al Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab// Am. J. Hematol. 2002; 71(2): 105–108; *Gutterman L.A.* et al. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura// Blood Cells Mol. Dis. 2002; 28(3): 385–391; *Tsai H.-M., Shulman K.* Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura// Eur. J. Haematol. 2003; 70(3): 183–185; *Ahmad A.* et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)// Am. J. Hematol. 2004; 77(2): 171–176; *Zheng X.* et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab// Ann. Intern. Med. 2003; 138(2): 105–108.

<sup>108</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000.

<sup>109</sup> *George J.N.* Указ соч.// Hematology 2002.

<sup>110</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000; *Dervenoulas J.* et al. Указ. соч.// Ann. Hematol. 2000; *Tsai H.-M.* Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura// J. Mol. Med. 2002; 80(10): 639–647.

<sup>111</sup> *Allan D.S.* et al. Указ. соч.// Haematologica 2001.

<sup>112</sup> Там же.

<sup>113</sup> *Ahmad A.* et al. Rituximab for treatment of refractory/ relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)// Am. J. Hematol. 2004; 77(2): 171–176; *Fakhouri F.* et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13 deficient–thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases// Blood 2005; 106(6): 1932–1937; *Fachouri F.* et al. A new treatment for TTP?// Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21: 577–579.

<sup>114</sup> *Furlan M., Lämmle B.* Указ. соч.// Nephrol. Dial. Transplant. 2000.

<sup>115</sup> *Thompson C.E.* et al.Указ. соч.// Blood 1992.

<sup>116</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.

<sup>117</sup> *Bennett Ch.L.* et al. Thrombotic Thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting coronary artery stents and stroke prevention// Arch. Intern. Med. 1999; 159(21): 2524–2528.

<sup>118</sup> *Zakarija A.* et al. Clopidogrel–associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration// Stroke 2004; 35: 533–537. *Manor S.M.* et al. Clopidogrel–induced thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting// Pharmacotherapy 2004; 24(5): 664–667.

<sup>119</sup> *Kojouri K.* et al. Quinine–associated thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long–term outcomes// Ann. Intern. Med. 2001; 135(12): 1047–1051.

- <sup>120</sup> *Perez-Sanchez I., Anguita J., Pintado T.* Use of cyclophosphamide in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases// *Ann. Hematol.* 1999; 78(6): 285–287; *Güngör T.* et al. Acquired deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease patient suffering from acute systemic lupus erythematosus// *Rheumatol.* 2001; 40(8): 940–942; *Yu T.-T.* et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a lupus nephritis patient// *Hong Kong J. Nephrol.* 2002; 4(1): 51–53.
- <sup>121</sup> *Amoura Z.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS–13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome// *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10): 3260–3264.
- <sup>122</sup> *Schattner A.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren’s syndrome// *Clin. Rheumatol.* 2002; 21(1): 57–59.
- <sup>123</sup> *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Указ. соч.// *Hematol./ Oncol. Clin. N. Am.* 2003.
- <sup>124</sup> *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.
- <sup>125</sup> *Ahmed S.* et al. Указ. соч.// *Postgrad. Med. J.* 2002.
- <sup>126</sup> Там же; *Gervasoni C.* et al. Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy// *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(12): 1534–1540.
- <sup>127</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.
- <sup>128</sup> Там же.
- <sup>129</sup> *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.
- <sup>130</sup> Там же.
- <sup>131</sup> Там же.
- <sup>132</sup> *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000; *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Указ. соч.// *Hematol./ Oncol. Clin. N. Am.* 2003.
- <sup>133</sup> *Вуд М. Э., Банн П.А.* Секреты гематологии и онкологии. – М., “Изд-во Бином”, 1997. – 560 с.
- <sup>134</sup> *Baker K.R.* The hematologic complications of HIV infection/ in: *Human immunodeficiency virus hematology*// *Hematology* 2003: 294–313.
- <sup>135</sup> *Sullivan P.S.* et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)–infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project// *Blood* 1998; 91(1): 301–308.
- <sup>136</sup> *Maslo C.* et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus// *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24(3): 350–355.
- <sup>137</sup> *Balducci L., Beghe Cl.* Anemia, fatigue, and aging// *Annals of Long–Term Care* 2005; 13(7): 18–23.
- <sup>138</sup> Там же.
- <sup>139</sup> Там же.
- <sup>140</sup> Там же.
- <sup>141</sup> *Guralnik J.M.* et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia// *Blood* 2004; 104(8): 2263–2268.
- <sup>142</sup> *Guralnik J.M.* et al. Anemia in the elderly: A Public Health Crisis in Hematology// *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program).* 2005: 528–532.
- <sup>143</sup> *Balducci L., Beghe Cl.* Указ. соч.// *Annals of Long–Term Care* 2005; *Dharmarajan T.S.* et al. Does anemia matter? Anemia, morbidity, and mortality in older adults: Need for greater recognition// *Geriatrics* 2005; 60: 22–29.
- <sup>144</sup> *Dharmarajan T.S.* et al. Указ. соч.// *Geriatrics* 2005.
- <sup>145</sup> *Smith D.L.* Указ. соч.// *Am. Family Physician* 2000.
- <sup>146</sup> Там же.
- <sup>147</sup> *Balducci L., Beghe Cl.* Указ. соч.// *Annals of Long–Term Care* 2005.
- <sup>148</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the ТМНА.