

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики**

**Гомель
ГомГМУ
2016**

УДК 616.155.194.161-07-08(072)

ББК 54.11,33я73

А 45

Авторы:

*Е. Ю. Литовченко, Е. Г. Малаева, А. А. Укла,
Т. В. Алейникова, Е. В. Цитко, О. Б. Ходунов*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренних болезней № 1
Витебского государственного ордена Дружбы народов
медицинского университета

В. А. Лоллини;

кандидат медицинских наук,
заведующая гематологическим отделением для детей
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

И. П. Ромашевская

Алгоритм диагностики и лечения гипохромных анемий: учеб.-метод.
А 45 пособие для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских
вузов, врачей общей практики / Е. Ю. Литовченко [и др.]. — Гомель:
ГомГМУ, 2016. — 24 с.

ISBN 978-985-506-819-9

В учебно-методическом пособии приведены алгоритмы современной диагностики и лечения гипохромных анемий.

Предназначено для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 27 апреля 2016 г., протокол № 2.

УДК 616.155.194.161-07-08(072)

ББК 54.11,33я73

ISBN 978-985-506-819-9

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Железодефицитная анемия. Обмен железа в норме и при патологии.....	7
Клиника и диагностика железодефицитной анемии	11
Сидероахрестические анемии. Клиника и диагностика.....	12
Талассемия	14
Анемия хронического заболевания	14
Алгоритм диагностики гипохромных анемий	16
Терапевтические подходы к лечению железодефицитной анемии.....	17
Терапевтические подходы к лечению сидероахрестической анемии и талассемии.....	18
Терапевтические подходы к лечению анемии хронического заболевания	19
Алгоритм лечения рассмотренных в пособии гипохромных анемий.....	20
Контрольные вопросы. Тестовые задания.....	20
Литература	24

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХЗ	— анемия хронического заболевания
ЖДА	— железодефицитная анемия
КНТ	— коэффициент насыщения трансферрина железом
ОЖСС	— общая железосвязывающая способность сыворотки
САА	— сидероахрестическая анемия
ЦП	— цветовой показатель
Нб	— гемоглобин
Нст	— гематокрит
MCV	— средний объем эритроцита
MCH	— среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	— средняя концентрация гемоглобина в эритроците
RDW	— показатель распределения эритроцитов по объему
PPT	— растворимые рецепторы к трансферрину

ВВЕДЕНИЕ

С анемиями практически ежедневно встречаются врачи всех специальностей. Напомним, что под **анемией** (греч. *αναμία, малокровие*) в соответствии с критериями ВОЗ подразумевают концентрацию Hb ниже 120 г/л для женщин репродуктивного возраста и детей старше 6 лет (менее 110 г/л у беременных и у детей в возрасте до 6 лет) и ниже 130 г/л для мужчин. Различают анемию легкой степени тяжести (Hb 110—90 г/л), средней (Hb 90—70 г/л) и тяжелой (Hb ниже 70 г/л). Наличие анемии у пациента требует дальнейшей детализации, под которой подразумевают определение:

- характера анемии: нормо- (гипо-, гипер-) хромная по ЦП, MCH, MCHC; нормо- (микро-, макро-) цитарная по MCV; нормо- (гипо-, гипер-) регенераторная по уровню ретикулоцитов;
- патогенетического варианта (ЖДА, САА и т. д.);
- нозологическую диагностику (выявление заболевания или патологического процесса, вызвавшего данную анемию).

К гипохромным относят все анемии, характеризующиеся снижением содержания гемоглобина в эритроците. Понятие «гипохромная анемия» является чисто лабораторным и позволяет на первом этапе диагностики очертить количество возможных патогенетических вариантов, вызвавших развитие анемии.

Нормальные значения некоторых показателей эритроцитов и эритроцитарных индексов даны в таблице 1. На гипохромию будут указывать как изменения ЦП, MCH, MCHC, так и морфологические изменения эритроцитов, обнаруживаемые при просмотре мазка периферической крови: увеличение размеров центрального просветления значительного количества эритроцитов, которые в таком случае носят название анулоцитов.

Таблица 1 — Нормальные значения для взрослых некоторых показателей эритроцитов и эритроцитарных индексов

	Женщины	Мужчины
Эритроциты (RBC)	$4,2-5,4 \times 10^{12}/л$	$4,7-6,1 \times 10^{12}/л$
Hb	120–160 г/л	140–180 г/л
Hct	37–47 %	42–52 %
MCV	81–99 фл*	80–94 фл
MCH	27–31 пг*	27–31 пг
MCHC	30–38 % (или г/дл)	30–38 % (или г/дл)
RDW	11,5–14,5 %	11,5–14,5 %

Примечание: фл* — фемтолитр или кубический микрометр; пг* — пикограмм

Эритроциты (RBC) — форменные элементы крови, содержащие гемоглобин. Основная их функция — перенос кислорода и углекислого газа. Используя так называемое «правило трех», при условии, что эритроциты

имеют нормальное строение, можно ориентировочно по количеству эритроцитов оценить концентрацию Hb и показатель Hct: $3 \times \text{RBC} = \text{HGB}$; $3 \times \text{HGB} = \text{Hct}$.

Гемоглобин — является основным компонентом эритроцита, любая анемия будет сопровождаться снижением уровня Hb в крови.

Гематокрит — представляет собой объемную фракцию эритроцитов в цельной крови, выражается в процентах. В современных гематологических счетчиках показатель гематокрита является чаще всего расчетным (вторичным) параметром, выводимым из количества эритроцитов и их объема.

MCV (mean corpuscular volum) — средний объем эритроцита. Значения, находящиеся в пределах 80–100 фл, характеризуют эритроцит как нормоцит, ниже 80 фл — как микроцит, а выше 100 фл — как макроцит.

MCH (mean corpuscular hemoglobin) характеризует среднее содержание Hb в отдельном эритроците. Значение MCH получают путем деления концентрации Hb в 1 л на число эритроцитов в том же объеме. MCH и ЦП — одно и то же, чтобы от MCH перейти к более привычному ЦП, необходимо MCH разделить на 33,3.

MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) — характеризует среднюю концентрацию Hb в отдельном эритроците, определяет насыщенность эритроцита и не зависит от его клеточного объема. Получают значения MCHC путем деления Hb (г/л) на Hct (%) и умножения полученного результата на 10. Огипохромии будет свидетельствовать снижение MCHC ниже 27 пг и MCHC ниже 33 г/дл. Если нет возможности использовать гематологический счетчик и подсчет форменных элементов крови производится вручную, то о гипохромии эритроцитов будет свидетельствовать цветовой показатель ниже 0,85, который рассчитывают по формуле 1:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{HGB} \times 3}{\text{Эр} \times 100} \quad (1)$$

RDW (red cell distribution width) — является мерой различия эритроцитов по объему (анизоцитоза). Высокое значение RDW означает гетерогенность популяции эритроцитов. В норме около 70 % эритроцитов периферической крови имеют размеры 6,9–7,7 мкм, т. е. являются нормоцитами, преобладание в крови эритроцитов диаметром менее 6,5 мкм называется микроцитозом, диаметром более 8 мкм — макроцитозом, а свыше 12 мкм — мегалоцитозом.

К гипохромным анемиям относятся ЖДА, САА, АХЗ и талассемия, все они, как правило, являются микроцитарными.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

По частоте встречаемости около 80–90 % от общего количества всех анемий приходится на ЖДА. Железо как микроэлемент имеет огромное значение для нормального функционирования организма человека. Hb, находящийся в эритроцитах, благодаря наличию в геме двухвалентного железа, обладает способностью, в зависимости от pH и концентрации углекислого газа в среде присоединять либо кислород, либо углекислый газ вместе с ионами водорода и осуществлять транспорт и обмен этих элементов, таким образом обеспечивая процессы тканевого дыхания.

Миоглобин, железосодержащий белок мышечной ткани, эволюционно близкий Hb, благодаря некоторым структурным особенностям имеет в десять раз большее сродство к кислороду, чем Hb. Эта его способность обеспечивает присоединение кислорода к миоглобину в тканях, относительно бедных кислородом и передачу его митохондриям работающих мышц с последующим образованием энергии.

Железо, как элемент, способный легко окисляться и восстанавливаться, входит в состав таких ферментов, как цитохром с, каталаза, перодоксинредуктаза и обеспечивает нормальное протекание окислительно-восстановительных реакций в клетке. Установлена роль железосодержащих ферментов в процессах клеточного деления, иммунной защите и нормальном функционировании допаминовых рецепторов головного мозга.

Общее количество железа в организме взрослого мужчины весом 75 кг составляет около 4 г. Распределение железа в организме представлено на рисунке 1.

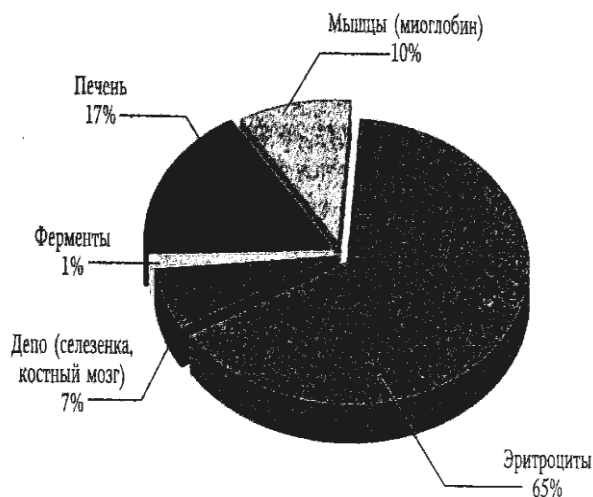


Рисунок 1 — Распределение железа в организме

На 90 % ежедневная потребность в железе обеспечивается благодаря реутилизации Hb отживших эритроцитов. Железо из продуктов питания, а также запасенное в виде ферритина или гемосидерина, является дополни-

тельным источником этого элемента для организма. В среднем суточный рацион человека содержит 15–20 мг железа, но всасывается всего 1,5–2 мг. Если организм испытывает потребность в железе, то из желудочно-кишечного тракта его может всосаться на 20 % больше от среднесуточной нормы, а при отсутствии дефицита — меньше. Всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки. Гемовое железо из мясных продуктов усваивается энтероцитами путем эндоцитоза независимо от желудочной секреции и составляет 20–30 % от потребленного.

Абсорбция негемового железа из растительной пищи во многом зависит от сопутствующей пищи и является низкоэффективной (1–7 %). С апикальной поверхности энтероцита Fe^{3+} попадает внутрь клетки через интегрин-мобилферритиновый путь, а Fe^{2+} — с помощью двухвалентного металлотранспортёра. Внутри энтероцита часть Fe^{2+} запасается в виде ферритина, остальное железо, не отложившееся про запас, покидает энтероцит в виде Fe^{3+} (при этом Fe^{2+} окисляется белком гефестином до Fe^{3+}) через базолатеральную мембрану при помощи специального белка ферропортина и поступает в кровоток. Транспорт железа от энтероцитов (пищевое железо), а также от макрофагов (реутилизированное железо) к нуждающимся в нём тканям (пронормобласты, ферменты тканевого дыхания, миоглобин) и в места депонирования (печень, селезёнка, костный мозг), где оно включается в состав ферритина и гемосидерина), осуществляется специфическим переносчиком — плазматическим белком трансферрином. Клетки, испытывающие потребность в железе, экспрессируют рецепторы к трансферрину на поверхностной мембране, часть которых поступает в кровоток и может быть определена лабораторно. Повышение уровня РРТ в периферической крови наблюдается при ЖДА и отражает потребность клеток в железе. Небольшая часть ферритина обнаруживается в сыворотке крови и служит маркером запасов железа в организме. В таблице 2 приведены некоторые биохимические показатели обмена железа в норме.

Таблица 2 — Биохимические показатели обмена железа в норме

	Женщины	Мужчины
Сывороточное железо	0,4–1,6 мг/л (9–30,4 мкмоль/л)	0,5–1,7 мг/л (11,6–31,3 мкмоль/л)
ОЖСС	2,6–5,0 г/л (46–90 мкмоль/л)	2,6–5,0 г/л (46–90 мкмоль/л)
Трансферрин	2–4 мг/л (23–45 мкмоль/л)	2–4 мг/л (23–45 мкмоль/л)
КНТ	0,2–0,6	0,2–0,6
РРТ	< 8,5 мг/л	< 8,5 мг/л
Ферритин сыворотки	12–150 мкг/л (или нг/мл)	15–200 мкг/л (или нг/мл)
Эритроцитарный протопорфирин IX	< 70 мкг/л	< 70 мкг/л

В целом баланс железа в организме находится около нулевой отметки: 1,5–2 мг в сутки всасывается в желудочно-кишечном тракте и такое же количество теряется с потом, жёлчью, мочой, слущивающимся эпителием. Баланс железа может изменяться как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Избыточное содержание железа в организме наблюдается при первичном гемохроматозе — наследственном заболевании с аутосомно-рецессивным типом наследования. Это заболевание характеризуется избыточным всасыванием железа в кишечнике и развитием разнообразных метаболических расстройств. У пациентов наблюдается бронзовая окраска кожи из-за накопления в ней меланина и железа, развивается сахарный диабет и цирроз печени вследствие гибели клеток поджелудочной железы и печени из-за перегрузки их железом. Отложение железа в миокарде провоцирует развитие аритмий и сердечной недостаточности. У больных с гемохроматозом нередко наблюдается первичный и вторичный гипогонадизм. В лабораторных показателях определяется высокое содержание сывороточного железа, сывороточного ферритина и КНТ превышает 0,6.

Гемосидероз как состояние, также характеризующееся избыточным содержанием в организме железа, может развиваться вследствие повторных переливаний крови. Избыток железа откладывается в виде относительно безвредного гемосидерина в печени, селезёнке и клетках ретикулоэндотелиальной системы и редко приводит к повреждению внутренних органов. Варианты нарушения баланса железа в организме представлены на рисунке 2.

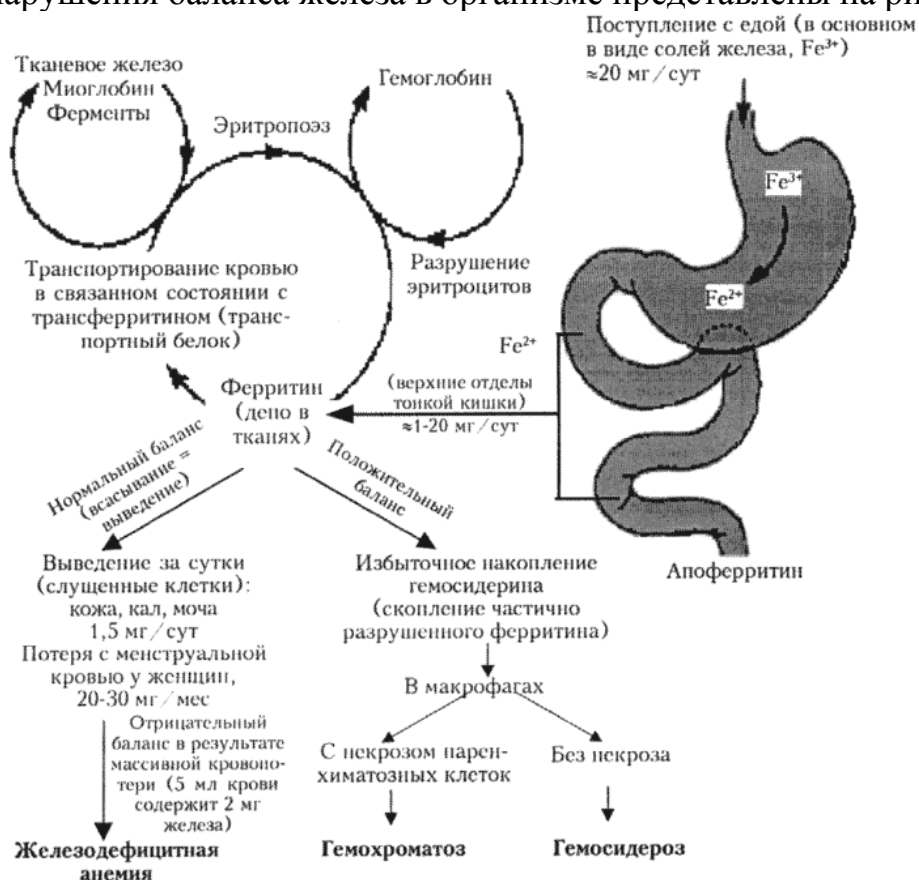


Рисунок 2 — Варианты нарушения баланса железа в организме

В зависимости от этиологии ЖДА классифицируется на несколько типов:

Постгеморрагическая :

1. Пищеводно-желудочные (эрозивный рефлюкс-эзофагит, хроническая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, злокачественные опухоли) кровотечения.
2. Кишечные (дивертикулёз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, злокачественные опухоли, геморрой, меккелевский дивертикул) кровотечения.
3. Маточные (меноррагии, миома, эндометриоз, внутриматочные контрацептивы, геморрагические диатезы) кровотечения.
4. Носовые (геморрагические диатезы) кровотечения.
5. Почечные (гематурия, мочекаменная болезнь, опухоли) кровотечения.
6. Ятрогенные вмешательства (частые заборы крови, донорство).
7. Хронические кровотечения, вызванные постоянным приёмом аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов.

ЖДА при резорбционной недостаточности

1. Энтериты.
2. Синдром мальабсорбции.
3. Оперативные вмешательства (резекция тонкой кишки, гастроэнтероанастомоз с наличием слепой петли).

ЖДА при повышенной потребности в железе

1. Беременность и лактация.
2. Интенсивный рост.
3. Лечение макроцитарной мегалобластной анемии витамином В₁₂.

Алиментарная

1. Недостаточное питание.
2. Анорексия различного происхождения.
3. Вегетарианство.
4. Избыток в еде соевого белка.

ЖДА при нарушении транспорта железа

1. Дефицит синтеза трансферрина.

Железодефицитная железорефрактерная анемия

1. Генная мутация, приводящая к избыточному синтезу белка гепсидина, который угнетает абсорбцию железа из желудочно-кишечного тракта и тормозит поступление железа из эритроцита в плазму крови.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Собственно ЖДА предшествуют предлатентный и латентный дефицит железа. На предлатентной стадии клинические проявления дефицита железа отсутствуют, а изменения обнаруживаются только в биохимическом анализе крови снижением уровня сывороточного ферритина, что является маркером истощения запасов железа в организме. Однако синтез ферритина увеличивается в печени в ответ прежде всего на воспаление и, таким образом, любой воспалительный процесс в организме может нивелировать изначально низкий уровень ферритина сыворотки крови.

При латентном дефиците железа изменения в клиническом анализе крови также отсутствуют, но на клиническом уровне проявляются сидеропеническим синдромом, в основе которого лежит снижение активности тканевых ферментов, содержащих железо. Сидеропенический синдром проявляется общей слабостью, мышечной утомляемостью, появлением необычных пищевых пристрастий: больные едят мел, лёд, извёстку, сырые крупы, возникает потребность в кислой, острой, соленой пище. Наиболее ранним признаком сидеропении служат трофические изменения ногтей: они становятся ломкими, легко расслаиваются, приобретают поперечную исчерченность. Кожа становится бледной, иногда с легким зеленоватым оттенком (хлороз), сухой, шелушится, легко образуются трещины, на слизистой губ часто возникает хейлит, волосы — тусклыми, истончаются, легко ломаются, выпадают и рано седеют. Может наблюдаться дизурия и недержание мочи. Изредка появляется дисфагия, обусловленная атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта (синдром Пламмера — Винсона — затруднение глотания сухой пищи и развитие болезненных спазмов пищевода).

В биохимическом анализе крови определяется снижение уровня сывороточного железа, ферритина и КНТ, повышение ОЖСС, трансферрина, эритроцитарного протопорфирина IX, РРТ. Уровень РРТ повышается только у пациентов с ЖДА и не изменяется при других гипохромных анемиях.

На стадии клинических проявлений ЖДА манифестируется сидеропеническим и анемическим синдромом, изменениями в клиническом и биохимическом анализах крови. Анемический синдром наслаивается на предшествующий ему сидеропенический и является результатом снижения содержания Hb и, иногда, количества эритроцитов в крови. Клинические проявления его связаны с кислородным голоданием тканей и проявляются головокружением, шумом в ушах, глухостью сердечных тонов, тахикардией, систолическим шумом на верхушке, обморочными состояниями. Развивающийся при ЖДА иммунодефицит манифестируется склонностью к

хронизации острых воспалительных процессов и обострению хронических заболеваний, чаще всего бронхолегочного аппарата.

При ЖДА в стадии клинической манифестации в лабораторных анализах обращает на себя внимание снижение уровня Hb, Цп и эритроцитарных индексов: MCV, MCH, MCHC. Изменения присутствуют в морфологии эритроцитов относительно размеров (микроциты), обнаруживается анизоцитоз, о котором будет говорить превышающий норму показатель RDW, пойкилоцитоз, гипохромия. В биохимическом анализе крови количественно нарастают изменения, характерные для латентного дефицита железа.

Крайне редко при рефрактерности к лечению препаратами железа в течение двух месяцев и более либо при наличии сопутствующей тромбоцитопении и лейкопении прибегают к стеральной пункции. В костномозговом пунктате при ЖДА обнаруживают нарушение гемоглобинизации нормобластов, уменьшение количества сидеробластов вплоть до их полного отсутствия и не находят изменений со стороны миелоидного и мегакариоцитарных ростков.

После установления диагноза ЖДА необходимо продолжить поиск причин, вызвавших железодефицитное состояние, о которых было сказано выше.

СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Сидероахрестические анемии, в переводе означающие «железо не использующие» — гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, возникающих в результате нарушения синтеза порфирина в эритроцитах. В основе патогенеза САА лежит дефект ферментов, участвующих в синтезе порфиринового кольца и присоединении к нему железа с образованием гема. Синтез гема представляет собой сложный многоступенчатый процесс, ключевые моменты которого могут быть представлены следующей схемой:

янтарная кислота ---- *тиридоксальфосфат (производное витамина B₆)* ---- **δ-аминолевулиновая кислота** ----- *дегидрогеназа δ-аминолевулиновой кислоты* ---- **протопорфирин IX** ---- *феррохелатаза, железо²⁺* ---- **гем.**

Вследствие разноуровневого нарушения активности ферментов, участвующих в синтезе гема, изменения содержания δ-аминолевулиновой кислоты и протопорфирина IX в эритроцитах могут идти как в сторону уменьшения (при наследственных САА), так и в сторону увеличения (приобретенные САА), но избыток железа, который откладывается в митохондриях эритрокариоцитов в виде кольцевидных включений, имеется во всех случаях САА. Эритропоэз становится неэффективным, происходит внутрикостномозговой гемолиз эритрокариоцитов и развивается анемия, при

этом в сыворотке крови уровни сывороточного железа и ферритина повышены и имеет место гемосидероз.

Наследственные САА встречаются редко и только у лиц мужского пола и проявляются с детства гипохромной анемией, эритродонтией — красным оттенком зубной эмали, отставанием в росте и развитии. Во взрослом возрасте анемия усугубляется и появляются признаки гемосидероза внутренних органов: при преимущественном отложении железа в печени — циррозом, в поджелудочной железе — сахарным диабетом, в яичках — евнухоидизмом.

Гораздо чаще, чем наследственные САА, в клинике внутренних болезней встречаются приобретенные, вызванные хронической свинцовой интоксикацией, приемом противотуберкулезных препаратов, хроническим алкоголизмом.

САА, вызванные хронической свинцовой интоксикацией, обусловлены блокадой свинцом сульфгидрильных групп феррохелатазы, вследствие чего в моче появляется большое количество δ аминолевулиновой кислоты, а в эритроцитах обнаруживается избыток протопорфирина IX. Возможность хронической свинцовой интоксикации и связанной с ней САА необходимо рассматривать во всех случаях имеющих у больного производственных вредностей.

В клинической картине хронической свинцовой интоксикации обращает на себя внимание серо-землистый цвет кожных покровов, лиловая кайма на деснах передних зубов, двигательные полиневриты и желудочно-кишечные колики.

В клиническом анализе крови обнаруживается низкий уровень Hb и низкий цветовой показатель, ретикулоцитоз, т. к. имеет место гемолиз эритроцитов, при микроскопии обнаруживают базофильную зернистость эритроцитов.

В биохимическом анализе крови имеет место увеличение содержания неконъюгированного билирубина и повышение активности лактатдегидрогеназы вследствие внутрикостномозгового гемолиза. Железо сыворотки чаще повышено, иногда в норме, ОЖСС в норме или снижена, уровень сывороточного ферритина в норме или повышен, резко повышен протопорфирин в эритроцитах. В моче определяется во много раз превышающий норму уровень δ аминолевулиновой кислоты.

При исследовании костного мозга обнаруживается увеличенное количество сидеробластов.

У пациентов САА, развившейся на фоне хронического алкоголизма или вследствие приема противотуберкулезных препаратов, в частности, изониазида, отмечается повышенное потребление витамина B₆ и снижение синтеза пиридоксальфосфата. В крови обнаруживается гипохромная анемия анизо-, пойкилоцитоз эритроцитов, изредка мишеневидные эритроциты, ретикулоцитоз отсутствует. В биохимических анализах присутствуют

изменения, аналогичные тем, которые перечислены при хронической свинцовой интоксикации.

ТАЛАССЕМИЯ

Талассемия — наследственная гемолитическая анемия из гемоглобинопатий с количественным нарушением синтеза цепей глобина. Талассемия широко распространена в Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Африке и в Индии, но в последнее время всё чаще стала встречаться в странах СНГ. В зависимости от дефицита той или иной глобиновой цепи талассемии подразделяют на α -талассемию (нарушение синтеза α -цепи) и β -талассемию (нарушение синтеза β -цепи).

Из всех возможных вариантов талассемии на практике сталкиваются с гетерозиготной формой β -талассемии. В патогенезе этого заболевания на фоне генетически обусловленного нарушения синтеза β -цепей глобина возникает их дефицит и избыток α -цепей, которые организм пытается использовать, направив на синтез других фракций Hb, в частности, гемоглобина Hb A₂ или фетального гемоглобина Hb F. Нарушение синтеза одной из цепей глобина приводит, с одной стороны, к нарушению гемоглобинизации и гипохромии эритроцитов, а с другой — к гемолизу и неэффективному эритропоэзу.

Клинически у большинства пациентов с β -талассемией обнаруживается увеличенная селезёнка, чего никогда не бывает при ЖДА.

Лабораторные признаки анемии имеют широкий диапазон, но всегда проявляются снижением уровня Hb от незначительного до весьма выраженного, снижением Цп, ретикулоцитозом, гипохромией, анизо-, пойкилоцитозом, мишеневидностью эритроцитов вследствие полимеризации излишка глобиновых цепей. Отличает β -талассемию от ЖДА нормальные, а иногда повышенные биохимические показатели уровня железа, часто имеет место повышение уровня непрямого билирубина вследствие гемолиза эритроцитов. Окончательный диагноз β -талассемии устанавливается после обнаружения с помощью электрофореза повышения фракции гемоглобина A₂ до 4,2–8,9 %, и/или гемоглобина F до 2,5–7 %.

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Под термином «анемия хронического заболевания» подразумевают вторичные анемии, возникшие вследствие разнообразных патологических процессов: нагноительных, опухолевых, аутоиммунных, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В патогенезе АХЗ задействованы разнообразные механизмы: нарушение обмена и распределения железа, снижение синтеза эритропоэтина, повышенное разрушение эритроцитов, угне-

тение эритропоэза. В ответ на персистирование в организме воспалительного процесса запускается синтез цитокинового каскада и острофазовых белков, в частности, гепсидина, который активизирует поступление железа в макрофаги и энтероциты и блокирует его транспорт из этих клеток. По-видимому, этот механизм перераспределения железа имеет приспособительное значение и предотвращает возможность использования сывороточного железа инфекционными агентами. В крови при этом будет отмечаться поначалу нормохромная нормоцитарная анемия, которая со временем трансформируется в гипохромную микроцитарную. В сыворотке крови отмечается снижение уровня сывороточного железа и КНТ, однако, уровень ферритина, ОЖСС будут нормальными.

У пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани АХЗ возникает довольно часто и может являться результатом как длительного существующего в организме воспаления, так и приёма цитостатиков, угнетающе действующих на кроветворение, иметь аутоиммунный характер, быть следствием развившегося функционального дефицита железа. Наиболее трудным представляется решение вопроса о наличии у пациента изолированной АХЗ или АХЗ, сочетающейся с ЖДА. Это важно с практической точки зрения, поскольку АХЗ в сочетании с ЖДА требует коррекции препаратами железа, а изолированно протекающая АХЗ — нет. В таблице 3 представлена дифференциальная диагностика АХЗ, ЖДА и сочетанного варианта, однако, выполнение этих анализов на сегодня не является рутинной практикой.

Таблица 3 — Дифференциальная диагностика анемии хронического заболевания, железододефицитной анемии и сочетанного варианта

Показатели	ЖДА	ЖДА+АХЗ	АХЗ
ОЖСС	↑	N(↓)	N
Уровень ферритина	< 30 нг/мл	> 30 нг/мл	> 30 нг/мл
РРТ/logферритина	не определяют	> 1,5	< 1,5

У пациентов с ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин развивается анемия, в основном вызванная дефицитом эритропоэтина. Тяжесть анемии нарастает по мере ухудшения функциональной способности почек. В крови определяется нормохромная нормоцитарная анемия, если не присоединяется дефицит железа, то ОЖСС, железо сыворотки, процент насыщения трансферрина и уровень ферритина остаются в пределах нормы. В любом случае АХЗ является следствием первичного патологического процесса, клинические проявления которого выходят на первый план. Диагностический поиск должен быть направлен на установление ведущих патогенетических механизмов развития анемии и их коррекцию.

Таким образом, во всех случаях диагноз гипохромной анемии обязательно должен иметь продолжение в установлении патогенетического варианта анемии, заболевания, его вызвавшего, выяснении преобладающих механизмов ее развития. Успех зависит от широты мировоззрения врача и возможностей лабораторной диагностики. Окончательная верификация диагноза иногда возможна только в высокоспециализированных центрах, но знание алгоритма диагностики повышает её эффективность.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

Система последовательных действий по диагностике гипохромных анемий представлена на рисунке 3.

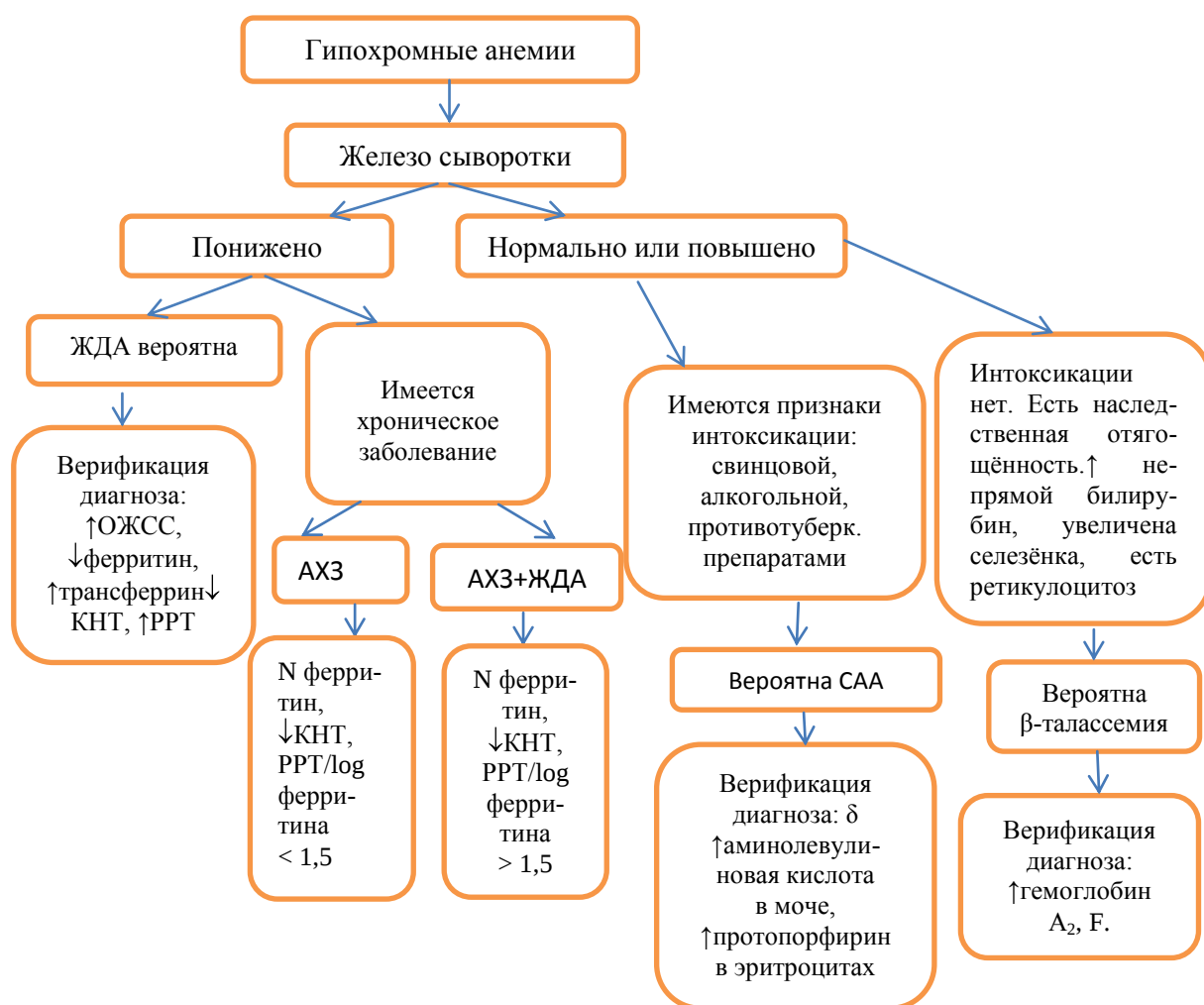


Рисунок 3 — Алгоритм диагностического поиска при гипохромной анемии

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЖДА

Выбор лечебной тактики продиктован видом анемии. Лечение препаратами железа является патогенетическим при ЖДА и проводится одновременно с коррекцией диеты и устранением причины дефицита железа. Пероральный прием препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} в суточной дозе 100–300 мг является методом выбора на первом этапе купирования анемии. Наиболее часто назначаемые пероральные железосодержащие препараты представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Пероральные препараты железа

Название	Лекарственная форма	Состав	Содержание элементарного железа, мг
Гино-тардиферон	Таблетки	Fe^{2+} сульфат, фолиевая кислота 350 мкг	80
Тардиферон	Драже	Fe^{2+} сульфат, аскорбиновая кислота, мукопротеазы	80
Мальтофер	Жевательные таблетки	Fe^{3+} гидроксид полимальтозный комплекс	100
Мальтоферфол	Жевательные таблетки	Fe^{3+} гидроксид полимальтозный комплекс, фолиевая кислота 350 мкг	100
Сорбифердуролес	Таблетки	Fe^{2+} сульфат, аскорбиновая кислота 60 мг	100
Тотема	Ампулы 10 мл	Fe^{2+} глюконат, Mg, Cu	50 мг/амп.
Ферро-Градумент	Таблетки	Fe^{2+} сульфат, мукопротеазы	105
Феррум-Лек	Таблетки	Fe^{3+} гидроксид полимальтозный комплекс	100

Препараты железа лучше всасываются натощак, но иногда из-за плохой переносимости их принимают во время еды. Прирост Hb на 5 г/л за неделю считается адекватным, иногда наблюдается скачкообразный рост сразу на 10–20 г/л в течение нескольких дней. Для нормализации уровня Hb необходимо принимать препараты железа в среднем в течение 4–8 нед., а затем продолжить приём железосодержащих препаратов в дозе 50 мг в сутки в течение полугода для восполнения запасов железа в организме под контролем уровня ферритина.

Если причина ЖДА не может быть устранена, то после нормализации уровня Нв необходим постоянный профилактический приём железосодержащих препаратов, например, у женщин с обильными менструациями по окончании менструации в течение 7–10 дней в профилактической дозе.

Изредка, в ситуациях, когда пероральный прием будет заведомо неэффективным, прибегают к парентеральному введению препаратов железа, однако, этот путь введения чреват развитием осложнений, таких как флебиты, инфильтраты, аллергические реакции, а дает выигрыш в сроках лечения по сравнению с пероральным приемом в 3–4 дня.

В таблице 5 приведены препараты железа, назначаемые парентерально.

Трансфузию эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов при ЖДА проводят по жизненным показаниям, при развитии прекоматозного или коматозного состояния, при снижении Hct менее 21 % и уровня Нв менее 70 г/л.

Таблица 5 — Парентеральные препараты железа

Название	Лекарственная форма	Состав	Содержание элементарного железа, мг
Феррум-Лек	Амп. 5 мл и 2 мл	Fe ³⁺ гидроксид полимальтозный комплекс	50 мг/мл
Эктофер	Амп. 2,5 мл	Fe ²⁺ сорбитол, лимонная кислота	50 мг/мл
Венофер	Амп. 5 мл только для внутривенного введения	Fe ³⁺ гидроксид сахарозный комплекс	100 мг/амп.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САА И ТАЛАССЕМИИ

Наследственная САА редко встречается в клинике внутренних болезней, однако при правильно установленном диагнозе и своевременно начатом лечении, до развития выраженного гемосидероза, может успешно контролироваться витамином В₆ и курсами десферала. Используют пиридоксин в дозах от 50 до 200 мг в день внутрь или по 100 мг 2 раза в неделю внутримышечно. Пиридоксин целесообразно сочетать с аскорбиновой и пантотеновой кислотами. В борьбе с гемосидерозом органов применяют — десферал по 500–1000 мг внутримышечно в течение одного месяца 2–3 раза в год или назначают длительные внутривенные инъекции, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина.

Гораздо чаще встречается САА, связанная с хронической свинцовой интоксикацией. Патогенетическим лечением этого состояния является прием натрий-кальциевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Препарат вводят внутривенно капельно или струйно по 20 мл 10 % раствора в день три дня подряд, делают перерыв три дня и повторяют курс еще три раза.

САА, развившаяся вследствие хронического алкоголизма или на фоне приёма противотуберкулезных препаратов лечится назначением больших доз витамина В₆ или пиридоксальфосфата, однако, достичь успеха удаётся далеко не всегда. Витамин В₆ назначают по 100 мг 2 раза в неделю внутримышечно, пиридоксальфосфат в таблетках до 120 мг/сутки на протяжении месяца. Для выведения железа из организма длительно с перерывами применяют десферал внутривенно или подкожно по 500–1000 мг/сутки.

При гетерозиготных формах β-талассемии анемия, как правило, не бывает тяжелой и пациенты чувствуют себя удовлетворительно. В качестве симптоматической терапии получают желчегонные препараты, иногда, на фоне инфекционного процесса нуждаются в приеме 5 мг фолиевой кислоты 1–2 раза в день. При гомозиготных формах β-талассемии терапия проводится в зависимости от конкретной клинической ситуации по следующим направлениям: трансфузии эритроцитарной массы, десфералотерапия, спленэктомия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АХЗ

Лечение АХЗ, в силу разнородности патогенетических механизмов возникновения, требует к себе вдумчивого подхода. К коррекции анемии путем трансфузии донорских эритроцитов прибегают при снижении Нб ниже 70 г/л и Нст меньше. В случаях, когда анемия вызвана перераспределением железа и истинного его дефицита нет, препараты железа не показаны, необходимо лечить основное заболевание. Если же установлен факт дефицита железа, то назначение препаратов железа становится обязательным. При анемиях, развивающихся у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и зачастую носящих аутоиммунный характер, методом патогенетической терапии являются гормоны и цитостатики. Анемия у ВИЧ-инфицированных корректируется антиретровирусной терапией, несмотря на то, что она оказывают угнетающее действие на кроветворение в целом. Анемия у пациентов с хронической болезнью почек лечится эритропоэтиномили активатором

рецепторов к эритропоэтину (Мирцера) на фоне приёма препаратов железа, так как эритропоэтин стимулирует эритропоэз и для этого необходимо железо.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РАССМОТРЕННЫХ В ПОСОБИИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ (рисунок 4)

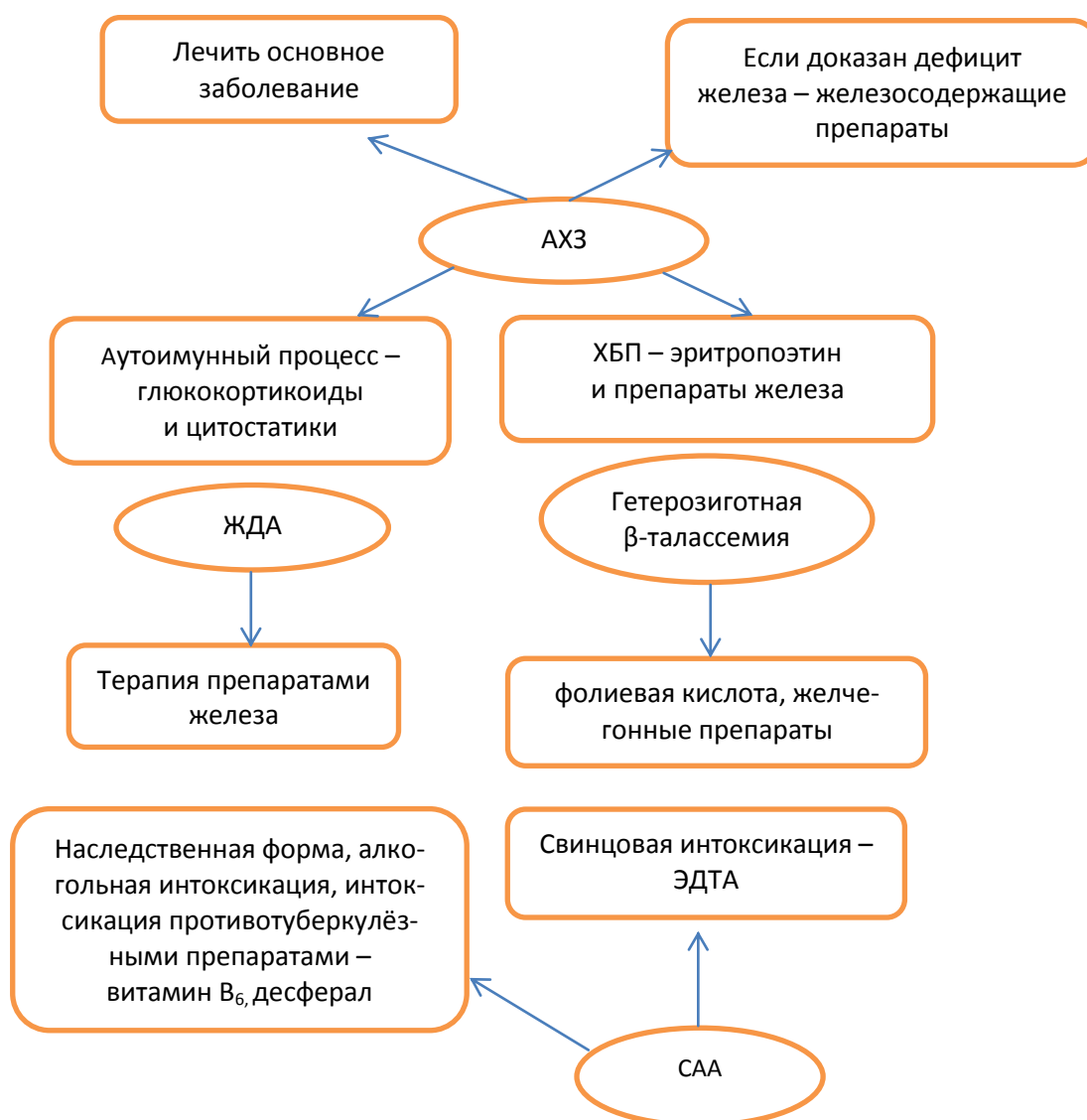


Рисунок 4 — Алгоритм лечения гипохромных анемий

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Возможно ли установить диагноз гипохромной анемии на основании морфологической картины эритроцитов?

2. Какую из возможных гипохромных анемий можно исключить, если железо сыворотки крови в норме?

3. Зачем при сборе анамнеза у больного с гипохромной анемией необходимо выяснять наследственную отягощённость, вредности, интоксикации, наличие сопутствующих заболеваний?

4. Нужно ли пациенту с гипохромной анемией при сопутствующем хроническом воспалительном заболевании назначать препараты железа?

5. Какой клинический признак помогает в дифференциальной диагностике талассемии от ЖДА?

6. Какому пути введения препаратов железа у больных гипохромной анемией должно быть отдано предпочтение и почему?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Хроническая почечная недостаточность сопровождается анемией. Назовите главную причину этой анемии.

Варианты ответа:

- а) усиления гемолиза эритроцитов;
- б) угнетение красного костного мозга;
- в) дефицит внутреннего фактора Кастла;
- г) уменьшения образования эритропоэтина;
- д) наличие антител к эритроцитам.

2. В комплексную терапию туберкулеза входит изониазид, который может вызвать анемию вследствие дефицита витамина

Варианты ответа:

- а) В₁₂;
- б) С;
- в) В₆;
- г) А;
- д) К.

3. Какой будет величина цветового показателя, если уровень гемоглобина 90 г/л, а количество эритроцитов — $3,8 \times 10^{12}$ /л?

Варианты ответа:

- а) 1,12;
- б) 0,98;
- в) 0,86;
- г) 0,71;

д) 0,65.

4. Какой признак отличает β -талассемией от ЖДА?

Варианты ответа:

- а) спленомегалия;
- б) низкий цветной показатель;
- в) анизо-, пойкилоцитоз эритроцитов;
- г) мишеневидность эритроцитов;
- д) снижение уровня гемоглобина.

5. Пациент в возрасте 25 лет жалуется на сухость во рту, жажду, общую слабость, отсутствие аппетита. Обследование выявило бронзовый цвет кожи, гепатоспленомегалию, стабильную гипергликемию, умеренную гипербилирубинемия. Какой диагноз является наиболее вероятным?

Варианты ответа:

- а) гемохроматоз;
- б) гемосидероз;
- в) недостаточность коры надпочечников;
- г) опухоль передней доли гипофиза;
- д) опухоль задней доли гипофиза.

6. Пациент 34 лет по специальности аккумуляторщик был госпитализирован в хирургический стационар в связи с желудочно-кишечными коликами. При обследовании выявлено: серый цвет кожи, темно-серую обводку на десне над передними зубами; в анализах крови гипохромная анемия с ретикулеза. Какой диагноз является наиболее вероятным?

Варианты ответа:

- а) острая желудочно-кишечное кровотечение;
- б) почечная колика;
- в) САА анемия, вызванная свинцовой интоксикацией;
- г) хроническая почечная недостаточность;
- д) тромбоз мезентериальных сосудов.

7. Для того, чтобы сориентироваться, действительно ли у больного с хроническим полиомиелитом и гипохромной анемией имеет место дефицит железа, необходимо определить:

Варианты ответа:

- а) уровень железа сыворотки крови;
- б) цветной показатель;
- в) гематокрит;
- г) ферритин;
- д) количество эритроцитов.

8. Больная 36 лет жалуется на одышку, выпадение волос, сердцебиение. Объективно: пульс — 100 / мин, систолическое шум над верхушкой сердца, печень и селезенка не увеличены. Анализ крови: эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ / л, гемоглобин — 81 г / л, цветной показатель — 0,81, эозинофилы 2 %, палочкоядерные — 3 %, сегментоядерные — 64 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 5 %, СОЭ — 7 мм / ч, железосыворотки крови — 5,3 ммоль / л. Диагноз?

Варианты ответа:

- а) апластическая анемия;
- б) серповидно-клеточная анемия;
- в) фолиеводефицитная анемия;
- г) аутоиммунная гемолитическая анемия;
- д) железодефицитная анемия.

9. Больная 28 лет жалуется на слабость, головокружение, желтушность кожи, дискомфорт в правом и левом подреберье. Не переносит холода. Объективно: желтуха кожи и слизистых оболочек. Печень +3 см, пальпируется нижний полюс селезенки. В анализе крови: анемия, ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы до промиелоцитов. Заподозрена аутоиммунная гемолитическая анемия. Выберите правильное относительно указанного заболевания утверждение:

- а) диагноз подтверждается положительной пробой Кумбса;
- б) характерным является рост уровня прямого билирубина;
- в) в основе заболевания лежат изменения структуры мембран эритроцитов;
- г) в трепанобиоптате обнаруживают гипоплазию красного ростка;
- д) специфическим является Десфераловый тест.

10. Мужчина 43 лет проходит медицинский осмотр. Объективно: бледность кожи и слизистых оболочек, сглаженность сосочков языка, поперечная полосатость ногтей, трещины в углах рта, тахикардия. Содержание гемоглобина в крови — 96 г / л; анизоцитоз, пойкилоцитоз. Наиболее вероятным причинным фактором этого состояния является недостаточное поступление в организм следующего микроэлемента:

Варианты ответа:

- а) селен;
- б) железо;
- в) медь;
- г) цинк;
- д) магний.

Правильные ответы:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
г	в	г	а	а	в	г	д	а	б

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дворецкий, Л. И.* Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией / Л. И. Дворецкий, Р. М. Заспа, Р. М. Вокалюк // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 7. — С. 445–451.
2. Лабораторная диагностика анемий: пособие для врачей / В. В. Долгов [и др.] — Тверь: Губернская медицина, 2001.
3. Лабораторная диагностика анемий / В. В. Долгов [и др.] — М.: Триада, 2009. — 148 с.
4. Гематологический атлас: настольное руководство врача-лаборанта / Г. И. Козинец [и др.] — М.: Практическая медицина, 2008. — 187 с.
5. *Леонова, Е. В.* Патологическая физиология системы крови: учеб. пособие / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. — 2-е изд., испр. и доп. — Минск: Выш. шк., 2009. — 136 с.
6. *Назаренко, Г. И.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2002. — 540 с.
7. *Новикова, И. А.* Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск: Выш. шк., 2013. — 446 с.
8. Основы клинической гематологии: справочное пособие / под ред. В. Г. Радченко — М.: Диалект, 2003. — 304 с.
9. *Рукавицын, О. А.* Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О. А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. — 2012. — № 5 (4). — С. 296–304.
10. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики. От симптома и синдрома — к диагнозу и лечению / под общ. ред. Ф. И. Комарова. — М.: МИА, 2007. — 869 с.
11. *Степанова, Е. Ю.* Клинико-лабораторная характеристика анемии при ВИЧ-инфекции: автореф. дис.... канд. наук / Е. Ю. Степанова. — Самара, 2010.

12. *Стуклов, Н. И.* Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // Клиническая медицина. — 2013. — № 12. — С. 61–67.
13. *Тиц, Н.* Клиническое руководство по лабораторным / Н. Тиц. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 768 с.
14. *Фиясь, А. Т.* Основы клинической гематологии: учеб. пособие / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. — Минск: Выш. шк., 2013. — 271 с.
15. *Шиффман, Ф. Дж.* Патология крови: пер.с англ. / Ф. Дж. Шиффман. — М.-СПб.: БИНОМ-Невский Диалект, 2008.

Учебное издание

Литовченко Елена Юрьевна
Малаева Екатерина Геннадьевна
Укла Али Абдулаевич и др.

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ
ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики**

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *А. М. Терехова*

Подписано в печать 25.05.2016.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 110 экз. Заказ № 186.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.