Министерство здравоохранения Украины

Днепропетровская государственная медицинская академия

Реферат на тему:

«Дифференциальная
диагностика анемий»

*Выполнил*: студент 6 курса, 2-го мед. ф-та, 6 десятка Сухачев В.А.

Днепропетровск

2002

**Анемии** широко распространены; их причиной может быть патология эритроцитов, костного мозга либо системное заболевание. Термин «ане­мия» означает снижение количества циркулирующих эритроцитов; обще­принятые критерии этого состояния — НЬ < 120 г/л (Н1 < 36%) у женщин и НЬ < 140 г/л (Н1 < 42%) у мужчин.

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

II. **Лабораторное обследование** включает определение НЬ, Н1, ретикулоци-тов, объема эритроцитов и исследование мазка периферической крови.

**А. Уровень гемоглобина и гематокрит** — показатели общего количества эритроцитов, но при интерпретации этих показателей следует учиты­вать ОЦК. Сразу после острой кровопотери НЬ остается нормальным, так как для восстановления ОЦК требуется некоторое время. При беременности, напротив, НЬ обычно снижен, несмотря на нормальное общее количество эритроцитов, что объясняется повышением ОЦК.

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

РИ = 0,5 х (уровень ретикулоцитов х Н1 больного/нормальный Н1)

**Классификация анемий**, основанная на кинетике зритроидных клеток

Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов (низкий РИ) А. Анемии с низким СЭО

Железодефицитная анемия

Талассемия

Анемия при хронических заболеваниях

Сидеробластная анемия

Свинцовая интоксикация Анемии с высоким СЭО

1. Мегалобластная а. Вц-дефицитная б. Фолиеводефицитная в. Лекарственная

2. Анемия, обусловленная алкоголизмом

3. Миелодиспластический синдром

4. Анемия при гипотиреозе Анемии с нормальным СЭО 1. Апластическая анемия

Анемия при хронических заболеваниях

Анемия при хронической почечной недостаточности

Анемия при эндокринных нарушениях

Сидеробластная анемия

Анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (миелофтиз)

Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов (высокий РИ)

А. Геморрагическая

Б. Наследственные гемолитические анемии

1. Гемоглобинопатии (например серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатия НЬ8С)

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

3. Структурные аномалии белков эритроцитов (например наследственный микросфероцитоз)

В. Приобретенные гемолитические анемии 1. Иммунного генеза

а. С неполными тепловыми агглютининами

б. С полными холод овыми агглютининами

Лекарственные

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Микроангиопатическая гемолитическая анемия

Травматический (механический) гемолиз

Болезни печени

Гиперспленизм

РИ выше 2—3% соо гветствует адекватному ответу костного мозга на анемию, меньшая величина говорит о подавлении кроветворения. **В. Средний эритроцитарный объем** используется для классификации анемий на микроцитарную, нормоцитарную и макроцитарную: с пони­женным, нормальным или повышенным СЭО соответственно. В нор­ме СЭО составляет 80—98 мкм3. Для правильной интерпретации СЭО необходимо исследование мазка периферической крови, поскольку:

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

**Г. Исследование мазка периферической крови** имеет решающее зна­чение в диагностике анемий. При приготовлении мазков не должно возникать артефактов. Морфологию эритроцитов лучше изучать в той части мазка, где они расположены в один слой и лишь соприкасаются друг с другом. Важно выявить специфические нарушения морфологии эритроцитов (обсуждаемые при рассмотрении отдельных типов ане­мии), а также изменения структуры и количества лейкоцитов и тром­боцитов. Исследование мазка периферической крови нередко поз­воляет установить окончательный диагноз или значительно сузить выбор из возможных нозологических форм, для разграничения кото­рых используют дополнительные исследования. **Д. Дополнительные исследования,** по возможности, проводят до гемо-

трансфузии.

**IV. Классификация анемий.** Существует много классификаций анемий. Од­на из них (табл. 18-1) основана на РИ; определение СЭО и исследование мазков периферической крови оказывает дополнительную помощь в диагностике. В основе анемии может лежать несколько факторов, нап­ример алкоголизм в сочетании с желудочно-кишечным кровотечением, неполноценным питанием, заболеванием печени. В случаях, когда тера­пия не дает эффекта либо происходит необъяснимое ухудшение ста­бильного ранее течения анемии, необходимо искать дополнительные причины заболевания.

Анемии, вызванные сниженной продукцией эритроцитов

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

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

**Б. Лабораторные данные.** При небольшом дефиците железа СЭО обыч­но нормальный. При нарастании дефицита железа возрастает анизо-цитоз, появляются гипохромные микроцитарные клетки. Далее проис­ходит снижение СЭО и развивается анемия. Анализ мазка пери­ферической крови позволяет выявить также пойкилоцитоз с урод­ливыми формами эритроцитов, иногда — мишеневидные эритроциты. Возможно повышение числа тромбоцитов. Для подтверждения диаг­ноза нужно оценить запасы железа в организме, что можно сделать косвенным образом — по уровню ферритина в сыворотке.

**1. Уровень сывороточного ферритина** ниже 12 мкг% (норма - от 12 до 300 мкг%) указывает на малый запас железа в организме. Фер-ритин — белок острой фазы воспаления, поэтому при воспалении, заболеваниях печени и опухолях его содержание может быть нор­мальным, несмотря на снижение запасов железа. В целом, уровень ферритина, превышающий 200 мкг%, свидетельствует (независимо от сопутствующих заболеваний) о достаточном запасе железа. При железодефицитной анемии содержание сывороточного железа, как правило, низкое (< 60 мкг%), а общая железосвязывающая способ­ность сыворотки повышена (> 360 мкг%), но эти показатели подвер­жены колебаниям и потому относятся к менее достоверным инди­каторам дефицита железа.

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

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

В. Для **лечения** железодефицитной анемии необходимо выявить ее при­чину и восполнить запасы железа в организме. Последнее достигается назначением препаратов железа внутрь либо парентерально; обычное поступление железа с пищей способно лишь восполнить его суточную нормальную потерю. После начала лечения количество ретикулоцитов резко возрастает уже через 5—10 сут, а НЬ поднимается на протяжении 1—2 мес. Низкая эффективность терапии чаще всего обусловлена тем, что больной не принимает препараты, однако могут играть роль и другие факторы: нарушение всасывания, продолжающаяся крово­потеря или полиэтиологический характер анемии. **1. Препараты железа для приема внутрь.** Прием сульфата железа, 325 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 6 мес, обычно излечивает анемию и восстанавливает запасы железа. На фоне этой терапии приблизительно у 25% больных возникают желудочно-кишечные нарушения, в частности запоры, спазмы кишечника, понос и тош­нота. Побочное действие препаратов железа можно уменьшить, назначая их в начале лечения 1 раз в сутки во время еды. Другие средства для лечения железодефицитной анемии — глюконат или фумарат железа. Препараты пролонгированного действия или пок­рытые оболочкой плохо всасываются, поэтому их не назначают.

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

Железо(мг) = (нормальный НЬ - НЬ больного) х вес (кг) х 0,221 + 1000

Это количество способно восстановить уровень эритроцитов и создать запас железа в организме, равный 1000 мг. Обычная схема назначения препарата — 1 мл (50 мг) в/м с попеременным введени­ем в большую ягодичную мышцу с каждой стороны ежедневно. Рекомендуемая доза для в/в введения не превышает 2 мл в сутки. Инъекции нередко болезненны, возможно образование синяков. Имеются данные, что в/в введение полной дозы декстрана железа не приводит к повышению частоты осложнений *(1п1. }. Оупесо1. ОЬле1.* 26:235, 1988). В/в введение препаратов железа может ослож­ниться флебитом. Как при в/м, так и в/в введении препарата изредка возникают анафилактические реакции, поэтому перед на­чалом терапии необходима проба с 0,5 мл препарата, при этом нужно иметь наготове адреналин и дифенгидрамин. В редких случаях на 4—10 сут лечения возникают отсроченные реакции:

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

**Б. Лабораторные данные.** СЭО обычно повышен, эритроцитометричес-кая кривая сдвинута вправо. Иногда отмечается лейкопения и тромбо-цитопения. Исследование мазков периферической крови обычно вы­являет анизоцитоз, пойкилоцитоз, полиморфноядерные лейкоциты с пятью и более ядерными сегментами (гиперсегментированные), а также макроциты, которые появляются за несколько месяцев до анемии. Нередко возрастает уровень лактатдегидрогеназы и били-рубина сыворотки, что служит отражением неэффективного эритро-поэза.

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

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

**3. Проба Шиллинга** используется при дефиците витамина Вц для диагностики пернициозной анемии.

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

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

**2. Дефицит витамина 812** корректируют с помощью цианкобалами-на. Типичная схема лечения следующая: препарат в дозе 1000 мкг вводят в/м 1 раз в сутки в течение 7 сут, а затем — в той же дозе 1 раз в неделю на протяжении 1—2 мес. При длительном поддер­живающем лечении доза витамина Вц составляет 1000 мкг/мес. В ходе терапии должно возрасти количество ретикулоцитов, достиг­нув пика к концу первой недели. НЬ повышается через 6—8 нед. У 1/3 больных одновременно имеется дефицит железа, и именно это — обычная причина неэффективности лечения. **Мегалобласт-ную анемию не следует лечить фолиевой кислотой эмпирически,** поскольку анемия, обусловленная нераспознанным дефицитом ви­тамина Вц, при этом частично излечивается, но неврологические симптомы прогрессируют. **III. Анемия при хронических заболеваниях.** У больных с воспалительными процессами, опухолями, аутоиммунными нарушениями и хроническими инфекциями часто бывает анемия; обычно она развивается через нес­колько месяцев болезни. В основе анемии лежит нарушение мобилизации запасов железа, низкий уровень эритропоэтина или снижение продол­жительности жизни эритроцитов.

**А. Лабораторные данные.** Типична умеренная нормоцитарная нормох Анемии и трансфузионная терапия

ромная анемия. При исследовании мазков периферической крови морфологических изменений не наблюдается, возможен микроцитоз.

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

**2. Ферритин,** как правило, остается нормальным, но будучи белком

острой фазы воспаления, может быть и повышен.

**Б. Лечение** направлено на основное заболевание и устранение факторов, вызывающих анемию, таких как недостаточное питание или прием лекарственных средств, угнетающих функцию костного мозга. В нас­тоящее время исследуется действие эритропоэтина при анемиях, свя­занных с онкологическими и воспалительными заболеваниями. **IV. Анемия при хронической почечной недостаточности** обусловлена глав­ным образом снижением продукции эритропоэтина. Дополнительный вклад вносят такие факторы, как недостаточное питание, кровопотеря, гемолиз и «уремические токсины».

**А. Лабораторные данные.** Уровень НЬ обычно 50—80 г/л, СЭО — в пре­делах нормы. В мазках периферической крови обнаруживаются нор-моцитарные, нормохромные клетки и акантоциты, иногда — гипер-сегментированные полиморфноядерные лейкоциты. Б. Проблема **лечения** анемии при хронической почечной недостаточнос­ти была в значительной мере решена после получения рекомбинант-ного человеческого эритропоэтина *(8етт. ]Ха1уш* 3:112, 1990). Эрит-ропоэтин назначают при наличии симптомов анемии как больным, еще не нуждающимся в гемодиализе, так и на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. При назначении эритропоэ­тина исчезают такие симптомы, как утомляемость, плохой аппетит, апатия, нарушения сна, депрессия, снижение либидо. Больные с исход­ным уровнем Н1 > 30% хуже поддаются лечению.

**1. Способ введения.** Эритропоэтин вводят в/в (на гемодиализе) или п/к (до гемодиализа или на перйтонеальном диализе). Начальная доза, обеспечивающая подъем Н1 до 30%, обычно 50—150 МЕ/кг 3 раза в неделю; средняя доза, необходимая для поддержания Н1, — 75 МЕ/кг 3 раза в неделю; однако в 10% случаев приходится исполь­зовать большие дозы, — до 200 МЕ/кг. Применяют также п/к вве­дение препарата 1 раз в неделю. Эффективность терапии снижается при дефиците железа и воспалительных заболеваниях.

**2. Побочные эффекты эритропоэтина**

**а. Дефицит железа** может развиться из-за повышенной мобили­зации его запасов: вероятность этого возрастает, если до начала терапии уровень ферритина ниже 100 мкг%. В таких случаях рекомендуется прием сульфата железа, 325 мг 3 раза в сутки во время еды. Для поддержания или восстановления запасов желе­за прибегают также к в/в введению декстрана железа. **6. Артериальная гипертония** может возникнуть или прогрессиро­вать по мере роста Н1, особенно если исходный Н1 < 20%. Около 25% больных нуждаются в назначении или коррекции гипотен-зивной терапии. Описаны судорожные припадки на фоне ле­чения эритропоэтином: часто они вызваны подъемом Н1 и АД. **V. Талассемии** относятся к наследственным заболеваниям и характеризуют­ся снижением синтеза либо а-, либо Р-цепей молекулы гемоглобина. Заболевание чаще всего встречается у выходцев из Средиземноморья, Индии, Ближнего Востока, Китая и Юго-Восточной Азии. При (3-талас-семии снижается продукция (3-цепей глобина, тогда как синтез а-цепей остается нормальным. Избыток а-цепей формирует нерастворимые тетра-меры в эритроцитах, что вызывает повреждение их клеточной мембраны, неэффективный эритропоэз и гемолитическую анемию. При 01-талас-семии образующиеся из (3-цепей тетрамеры более растворимы, что объя­сняет и более легкое течение этой формы заболевания. **А. Классификация** талассемий проводится по выраженности анемии, включая ее клинические проявления, и аномалий генов глобина (в нормальной клетке содержится четыре гена, контролирующих синтез сс-цепи, и два гена, контролирующих синтез (3-цепи).

**1. Малая талаооемия** обусловлена снижением функции одного-двух а- или одного Р-глобинового гена. Заболевание протекает бес-симптомно с умеренной гипохромией эритроцитов и микросфе-роцитарной анемией (НЬ > 100 г/л).

**2. Промежуточная талаосемия** обусловлена умеренной дисфункци­ей трех.С(-глобиновых генов (гемоглобинопатия Н) или обоих Р-гло-биновых генов. Клинические проявления выражены нерезко (НЬ 50—80 г/л) и обычно не требуют трансфузионной терапии.

**3. Большая таласоемия** обусловлена тяжелой дисфункцией обоих Р-глобиновых генов. Анемия протекает тяжело, для поддержания жизни требуются переливания крови. Делеция всех четырех а-глобиновых генов вызывает водянку плода.

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

**В. Лабораторные данные.** СЭО снижен, но эритроцитометрическая кри­вая не изменена. В мазке периферической крови можно видеть микро-циты, гипохромные эритроциты разной формы (пойкилоцитоз), а также мишеневидные эритроциты и клетки эритроидного ряда, содер­жащие ядро (нормоциты). Диагностике помогает электрофоретичес-кий анализ гемоглобина. При малой талассемий важно избежать ошибочного диагноза железодефицитной анемии.

**Г. Основу терапии** составляют гемотрансфузии в количествах, необхо­димых для поддержания жизни, повышения физической активности и предупреждения деформаций скелета. При тяжелой талассемий большой объем трансфузий ведет к перенасыщению тканей железом, что может оказаться причиной застойной сердечной недостаточности, нарушения функции печени, снижения толерантности к глюкозе и вторичного гипогонадизма вследствие отложения железа в гипотала­мусе. Хелатные соединения, способные выводить железо из организ­ма, в частности дефероксамина мезилат, служат средствами про­филактики этих осложнений (см. п. **У.Г.З).**

**1. Трансфузии.** При НЬ *>.* 80 г/л деформации скелета не развиваются. Такого уровня можно достичь переливанием эритроцитарной мас­сы (1 доза каждые 2—3 нед или 2 дозы 1 раз в месяц). При частых гемотрансфузиях **эритроцитарную массу** вводят через лейкоцитар­ный фильтр (см. разд. «Трансфузионная терапия»).

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

**3. Терапия копирующими средствами** направлена на выведение из­бытка железа. Используют дефероксамина мезилат, который вво­дят п/к в виде длительных (по несколько часов) ежедневных инфу-зий. Своевременно (в возрасте до 5 лет) начатая терапия позволяет предупредить гемосидероз органов. Остается неясным, можно ли с помощью дефероксамина предупредить смерть от гемосидероза сердца в том случае, если лечение начато в зрелом возрасте. Тера­пия может осложниться локальным раздражением в месте инъек­ции, а в случае слишком быстрой инфузии — зудом и снижением АД. К отсроченным побочным эффектам, возникающим при дли­тельной терапии, особенно — высокими дозами препарата, отно­сятся неврит зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость. Боль­ные, получающие дефероксамин, должны наблюдаться в специали­зированных центрах.

**4. Прием витамина С** увеличивает экскрецию железа во время лече­ния кодирующими средствами. Высоких доз следует избегать из-за опасности массивного выведения железа, что угрожает застойной сердечной недостаточностью. Витамин С назначают в дозе 100 мг внутрь через 30 мин после начала введения дефероксамина. Реко­мендуется фолиевая кислота, 1 мг/сут, и витамин Е, 200 МЕ/сут. **VI. Рефракторная анемия** обычно связана с миелодиспластическими син­дромами или миелофиброзом. Проявления болезни варьируют от умерен­ных изменений в периферической крови, протекающих бессимптомно, до тяжелой панцитопении. Анемия может характеризоваться нараста­ющим угнетением кроветворения; возможна трансформация в острый лейкоз. Миелодиспластические синдромы классифицируют на основе данных пункции и трепанобиопсии костного мозга: (1) рефракторная анемия, (2) рефракторная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (см. п. **VII),** (3) рефракторная анемия с избытком бластов, (4) рефракторная анемия с избытком бластов в стадии трансформации и (5) хронический миеломоноцитарный лейкоз. Различают Миелодиспластические синдро­мы первичные и вторичные, возникшие вследствие радиационного либо токсического воздействия или химиотерапии. Миелофиброз тоже может быть идиопатическим или возникать вторично на фоне эритремии, эс-сенциальной тромбоцитемии, хронического миелолейкоза, а также при метастазе опухоли в костный мозг. Проводят в основном поддержи­вающую терапию, однако больным с благоприятным прогнозом показано лечение дефероксамином после переливания 50—100 доз эритроцитарной массы.

**VII. Сидеробластная анемия** — гетерогенная группа заболеваний, характе­ризующихся нарушенным метаболизмом железа в клетках зритроидного ряда. Сидеробластная анемия бывает приобретенной или наследствен­ной. Приобретенная форма может быть вызвана лекарственными сред­ствами (изониазид, хлорамфеникол, химиотерапевтические средства, ал­коголь), интоксикацией свинцом, эндокринными или воспалительными заболеваниями. Приобретенная идиопатическая форма (рефракторная Сидеробластная анемия) — один из миелодиспластических синдромов. **А. Лабораторные данные.** При врожденных и идиопатических формах наблюдается выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз. При иссле­довании мазков крови можно обнаружить две популяции эритроцитов (нормоцитарную и микроцитарную), тем не менее СЭО остается обыч­но на уровне нормы или слегка повышен (СЭО может быть низким при врожденных формах). Как правило, наблюдается базофильная пунктация эритроцитов. Уровень железа и трансферрина в сыворотке нормальный или повышенный. Диагноз устанавливается по наличию в пунктате костного мозга увеличенных в размерах или аномальных по структуре сидеробластов, выявляемых при окраске на железо. **Б. Лечение** поддерживающее. Необходимо прекратить прием препара­тов, оказывающих миелосупрессорное воздействие, и скорректиро­вать диету. Больным, длительно получающим трансфузионную тера­пию, иногда нужно назначить хелирующие средства для выведения избытка железа.

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

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

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

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

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

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

Анемии, вызванные повышенным разрушением эритроцитов

При адекватной реакции костного мозга на анемию (о чем можно судить по РИ), ее возникновение обусловлено либо кровопотерей, либо разру­шением эритроцитов (гемолизом), масштабы которых превосходят ком-пенсаторные возможности миелоидной ткани. **Кровопотеря — намного более распространенная причина анемии, чем гемолиз.** Количество ретикулоцитов бывает повышенным при обоих этих состояниях, но у больных с кровотечением содержание билирубина и лактатдегидроге-назы обычно остается нормальным, а при гемолизе эти показатели повышены. При наличии скрытого кровотечения (в забрюшинное про­странство, при переломе бедра) изменения лабораторных показателей могут быть такими же, как при гемолизе. При лечении анемий, обуслов­ленных снижением продукции эритроцитов (например железодефицит-ной), число ретикулоцитов обычно возрастает еще до коррекции НЬ, что создает картину, напоминающую гемолитическую анемию. Всем боль­ным с подозрением на гемолиз необходимо поставить **прямую пробу Кумбса,** позволяющую выявить иммуноглобулин О *(1ц0)* и третий компо­нент комплемента (СЗ) на поверхности эритроцитов. **I. Классификация.** Гемолитические анемии классифицируют по преиму­щественной локализации гемолиза.

**А. Внутрисосудистый гемолиз** может протекать с лихорадкой, ознобом, тахикардией и болью в спине. Уровень гаптоглобина сыворотки по­нижен, так как этот белок связывается со свободным гемоглобином. При тяжелом гемолизе свободный гемоглобин определяется в плазме и моче. Гемоглобинурия может стать причиной почечной недостаточ­ности. Начиная с 7 сут от гемолитического криза в моче выявляется гемосидерин.

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

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

**А. Аутоиммунную гемолитическую анемию с неполными тепловыми агглютининами** вызывают аутоантитела, относящиеся к 1е0. Эта фор­ма бывает идиопатической, лекарственной либо наблюдается при гемобластозах (лимфоме, хроническом лимфолейкозе), коллагенозах, СПИДе.

**1. Клинические проявления:** слабость, желтуха, умеренная сплено­мегалия. Тяжелый гемолиз обычно сопровождается лихорадкой, болью в грудной клетке, обмороками и гемоглобинурией.

**2. Лабораторные данные** характерны для внесосудистого гемолиза;

прямая проба Кумбса положительна; снижен уровень гаптогло­бина. В мазке периферической крови выявляются сфероциты. **3. Лечение** направлено на причину гемолиза. В некоторых случаях необходимы меры против самого гемолиза: назначение глюко-кортикоидов и спленэктомия.

**а. Глюкокортикоиды** — средства первого ряда. Преднизон, 1,0— 1,5 мг/кг/сут внутрь, назначают до стабилизации Н1 и затем на протяжении 3—4 мес постепенно отменяют. Частота благопри­ятных результатов достигает 80%, но рецидивы возникают часто. В тяжелых случаях лечение начинают с гидрокортизона. по 100 мг в/в каждые 8 ч.

**6. Спленэктомия** показана при неэффективности глюкокортикои-дов либо при необходимости их длительного приема в больших дозах. Спленэктомия дает положительный эффект у 60% боль­ных, не поддающихся лечению преднизоном. Даже если после удаления селезенки не произошло нормализации Н1, потреб­ность в глюкокортикоидах обычно снижается.

**в. Цитостатики.** Азатиоприн (125 мг/сут) или циклофосфамид (100 мг/сут) в сочетании преднизоном или без него эффективны в 40—50% случаев, когда другая терапия не помогает. Иногда применяют винкристин или андрогенный препарат даназол. **г.**

**Иммуиоглобулин** *О,* 0,5-1,0 г/кг/сут в/в в течение 5 сут, в неко­торых случаях длительно оказывает благоприятное действие.

**д. Гемотрансфузии** иногда необходимы при тяжелом гемолизе. Обычная процедура индивидуального подбора совместимой кро­ви неприменима, поскольку тепловые антитела являются панаг-глютининами. В такой ситуации велик риск трансфузионных реакций из-за невозможности определения аллоантител к эрит­роцитам (см. разд. «Трансфузионная терапия»).

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

**1. Болезнь холодовых агглютининов возникает** при наличии идио-патического парапротеина или как следствие микоплазменной ин­фекции, инфекционного мононуклеоза или лимфомы. На поверх­ности мембраны эритроцитов находят 1еМ и СЗ (прямая проба Кумбса обычно выявляет лишь СЗ).

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

**III. Гемолитическая анемия,** вызванная лекарственными средствами, может иметь в основе разнообразные патогенетические механизмы. Лечение состоит в прекращении приема препарата, обусловившего гемолиз. **А. Аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия** имеет те же клинические признаки, что и аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами. В большинстве случаев причиной заболевания оказывается метилдофа. При приеме этого препарата до 20% больных имеют положительную прямую пробу Кумбса, и у 1% наблюдается гемолитическая анемия. Положительная проба Кумбса при отсутствии признаков гемолиза не является про­тивопоказанием к метилдофе. Обычно анемия проходит через нес­колько недель после прекращения приема препарата. **Б. Гаптены.** Пенициллин и другие близкие по структуре антибиотики сорбируются на поверхности эритроцита. Если в крови присутствуют антитела к пенициллину, то после назначения этого препарата, особен­но в высоких дозах (10—30 млн МЕ/сут), может возникнуть Кумбс-положительная гемолитическая анемия.

**В. Иммунные комплексы.** Такие лекарственные препараты, как хинин, изониазид и фенацетин, способны индуцировать образование специ­фических антител класса Т^М (иногда 1е0): при взаимодействии препа­рата с антителами образуются иммунные комплексы, которые осе­дают на поверхности эритроцитов. Поскольку эти антитела обычно относятся к 1вМ, проба Кумбса будет положительной только по отношению к СЗ.

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

**Б. Лабораторные данные.** При серповидноклеточной анемии НЬ в пре­делах 50—100 г/л, при гетерозиготности по НЬ8 его уровень нор­мальный. Из-за высокого содержания ретикулоцитов СЭО часто нес­колько увеличен. Нередко наблюдается непрямая гипербилирубине-мия и хронический нейтрофильный лейкоцитоз (10 000—20 000 ней-трофилов в 1 мкл с возрастанием до 30 000—40 000 в 1 мкл во время болевых приступов). Количество тромбоцитов тоже может быть повы­шенным. При исследовании мазков периферической крови выяв­ляется классическая картина искривленных серповидных эритроци­тов; могут наблюдаться также тельца Говелла—Жолли, появление которых обусловлено функциональным аспленизмом, возникающим обычно к 10-му году жизни; присутствуют мишеневидные эритро­циты, особенно у больных с генотипом НЬ8С. С помощью электрофо­реза гемоглобина можно отличить гомозиготную серповидноклеточ-ную анемию от гетерозиготного состояния или от других аномалий строения гемоглобина.

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

**АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

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

1.    Лейкопения (нейтропения), при некоторых формах - лейкоцитоз.

2.    Тромбоцитопения.

3.    Ретикулоцитопения (при отсутствии признаков гемолиза).

4.    Нормохромная анемия.

5.    Геморрагический синдром.

6.    Инфекционные осложнения.

7.    Язвенно-некротические поражения слизистых оболочек.

8.    Лимфоаденопатия (при гемобластозах, метастатическом поражении).

9.    Спленомегалия (при гемобластозах).

10. Наличие бластных клеток в крови и/или костном мозге (при острых лейкозах).

11. Бледность костного мозга клеточными элементами, замещение костного мозга жировой тканью (при апластических анемиях).

12. Замещение костного мозга фиброзной тканью (при миелофиброзах).

13. Отсутствие клеток эритроидного ростка в костном мозге (при парциальной красноклеточной анемии).

*Таблица 4.*

Основные заболевания и синдромы, приводящие к анемии вследствие костномозговой недостаточности

|  |  |
| --- | --- |
| ***Основные заболевания и патологические процессы*** | ***Наиболее информативные дополнительные методы исследования*** |
| Апластические анемии |
| Воздействие миелодепрессивных факторов (бензол, ионизирующая радиация, медикаменты) | Анамнез, исследование костного мозга (трепанобиопсия) |
| Наследственная анемия ФанкониПарциальная красноклеточная анемия | Семейный анамнез, цитогенетическое исследование клеток костного мозга, трепанобиопсия |
| Идиопатическая апластическая анемия |    |
| Гемобластозы |
| Острый лейкоз | Исследование костного мозга цитологическое и цитохимическое |
| Бластный криз хронического миелолейкоза | Анамнез, цитогенетическое и цитологическое исследование костного мозга |
| Хронические лейкозы (миелоидный, лимфоидный, моноцитарный) | Цитологическое исследование костного мозга |
| Миеломная болезнь | Исследование костного мозга, электрофорез белков сыворотки и мочи |
| Лимфогранулематоз и лимфосаркома с поражением костного мозга | Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, лимфоузла |
| Миелопролиферативные заболевания (эритремия, сублейкемический миелоз, хронический миелолейкоз) с трансформацией в миелофиброз | Анамнез, гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) |
| Миелокарциноз с наличием ракового миелофиброза или без него | Поиск первичного опухолевого очага, трепанобиопсия подвздошной кости |
| Миелодиспластический синдром\*\*  |    |
| Рефрактерная анемия без увеличения количества бластных клеток в костном мозге | Исследование костного мозга (морфологическое, цитогенетическое) |
| Рефрактерная анемия с увеличением количества бластных клеток в костном мозге  | То же + цитохимическое |
| Сидеробластные анемии | Исследование костного мозга, подсчет количества сидеробластов. Исследование костного мозга, качественный анализ эритроцитов, нейтрофилов |
| Хроническая почечная недостаточность | Содержание мочевины, креатинина крови, проба Реберга |

 - В патогенезе анемии при хронической почечной недостаточности имеет значение не только костномозговая недостаточность, то так же и другие факторы (гемолиз на фоне ДВС-синдрома, дефицит железа вследствие кровопотерь)

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

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

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

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

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

Для предупреждения подобных ошибок врач должен руководствоваться следующими положениями.

1.    Не назначать лечение препаратами железа до определения уровня сывороточного железа. Если больной получает препараты железа их необходимо отменить на 5-7 дней, после чего следует определить содержание железа в сыворотке.

2.    Не назначать витамин В12 до подсчета количества ретикулоцитов и исследования костного мозга. При невозможности исследовать костный мозг (категорический отказ больного и т.д.) и подозрение на В12 - дефицитную анемию можно произвести несколько инъекций витамина В12 с последующим повторным исследованием количества ретикулоцитов через 3-7 дней для выявления ретикулоцитарного криза, прогнозирующего хороший эффект от лечения и косвенно подтверждающего предполагаемый диагноз.

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

4.    Не проводить трансфузии эритроцитов при отсутствии жизненных показаний.

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

Таблица 5.

**Дополнительные методы исследования, необходимые для расшифровки неясных анемий**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Метод исследования*** | ***Клиническое и диагностическое значение метода*** |
| Исследование осмотической резистентности эритроцитов | Снижение при наследственном микросфероцитозе, аутоиммунных гемолитических анемиях, при дефицитах ферментов в эритроцитах |
| Исследование кислотных эритрограмм | Удлинение гемолиза при микросфероцитозе |
| Аутогемолиз корригируемый глюкозой | Наследственный микросфероцитоз, аутоиммунные гемолитические анемии, дефицит ферментов в эритроцитах |
| Активность ферментов в эритроцитах | Снижение при анемиях, связанных с дефицитом некоторых ферментов в эритроцитах (несфероцитарные анемии) |
| Ферритин сыворотки | Снижение при железодефицитных анемиях, повышение - при анемиях, связанных с перераспределением железа и нарушением синтеза гема |
| Содержание копропорфирина в эритроцитах | Повышение при анемиях, связанных с нарушением синтеза гема |
| Содержание протопорфирина в эритроцитах | Снижение при анемиях, связанных с нарушением синтеза гема; увеличено при свинцовой интоксикации |
| Содержание аминолевулиновой кислоты в моче | Повышено при хронической свинцовой интоксикации |
| Содержание железа в моче после введения десферала (десфераловая проба) | Повышено при анемиях, связанных с нарушением синтеза гема, талассемиях |
| Количество сидеробластов в костном мозге | Повышено при анемиях, связанных с нарушением синтеза гема |
| Содержание гемосидерина в моче | Болезнь Маркиафавы (перманентный внутрисосудистый гемолиз), некоторые аутоиммунные гемолитические анемии |
| Кислотный тест Хэма  в подкисленной среде гемолиз   | Болезнь Маркиафавы-Микели |
| Сахарный тест (гемолиз в сахаразе) | То же |
| Электрофорез гемоглобина | Увеличение гемоглобина А2, фетального гемоглобина при талассемии |
| Проба с метабисульфитом | Выявление серповидноклеточностти эритроцитов |
| Проба Кумбса (исследование аутоантител, фиксированных на эритроцитах) | Положительная при аутоиммунных гемолитических анемиях |
| Агрегат-гемагглютинационная проба | То же |
| Исследование скрытых кровопотерь из ЖКТ с помощью радиоактивного хрома | Наличие скрытых кровопотерь из ЖКТ (опухоли, язвы и др.) |
| Исследование продолжительности жизни эритроцитов с радиоактивным хромом | Снижение при гемолитических анемиях |
| Трепанобиопсия (гистологическое исследование костного мозга) | Выявление аплазии, лейкозов, миелокарциноза, миелофиброза |
| Цитогенетическое исследование костного мозга (хромосомные нарушения) | Лейкозы, миелодиспластический синдром, апластические анемии |
| Содержание витамина В12 в сыворотке | В12 - дефицитные анемии |
| Содержание фолиевой кислоты в сыворотке | Фолиево-дефицитные анемии |

ВЫЯВЛЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ У БОЛЬНЫХ АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

При установлении характера и причин развития анемий важен синдромный  подход, включающий оценку числа лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы и величины СОЭ. При обнаружении, например, типичных для миело- и лимфопролиферативных заболеваний, как острых, так и хронических, трактовка генеза анемии не представит особых трудностей. Если при анемии имеются преходящая лейкемоидная  реакция типа нейтрофильного лейкоцитоза и тромбоцитоза, это может помочь в диагностике острой постгеморрагической анемии, а выявление,  наряду с анемией, лейкопении и тромбоцитопении сразу вызывает обоснованное подозрение на аплазию кроветворения, или острый лейкоз, или гиперспленизм. Столь же велико и диагностическое значение  величины СОЭ при анемиях. Например, если при приобретенной гемолитической анемии обнаруживается высокая СОЭ, то диагноз аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) становится почти очевидным. Нормохромная анемия без ретикулоцитоза при наличии высокой СОЭ характерен для множественной миеломы и других парапротеинемических гемобластозом. Высокая СОЭ наблюдается и при системной красной волчанке, гипернефроидном раке почки и сепсисе, которые часто протекают с анемией. Можно привести множество других примеров, доказывающих значимость комплексного анализа всех показателей периферической крови в диагностике анемий.

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

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

Врачи-терапевты часто недооценивают диагностического значения ретикулоцитоза. Между тем это очень важный показатель анализа крови, отражающий интенсивность процесса образования эритроцитов. Он особенно усилен при всех гемолитических анемиях по механизму обратной связи. При железодефицитных анемиях, которые относятся к числу анемий со сниженной продукцией гемоглобина и эритроцитов, число ретикулоцитов обычно не повышено, за исключением периодов острых кровотечений, если они имеются.

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

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

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

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

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

В дифференциальном диагнозе нормохромных анемий и в группе непосредственно гемолитических анемий большое значение имеет величина селезенки. Так, при наличии панцитопении и спленомегалии следует предполагать или острый лейкоз, или лимфому селезенки, или спленогенную цитопению, а при ее отсутствии - апластическую анемию, но не исключается и острый лейкоз (дифференциальный диагноз проводится  с помощью различий  в лейкоцитарной формуле и в стернальном пунктате).

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

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

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

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

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

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

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

1)   количество ретикулоцитов и их динамика;

2)   полихроматофия эритроцитов;

3)   появление в крови ядерных эритроцитов-нормоцитов.

Активно работающий эритропоэзе  «в спешке» перенапряжения продуцирует недостаточно насыщенные гемоглобином эритроциты - возникает феномен их полихроматофилии.

При тяжелых анемиях, напряженном  эритропоэзе в кровь могут поступать ядерные эритроциты-нормоциты. Их определение проводится в мазке крови при подсчете на 100 или 200 лейкоцитов. Следует отметить, что при миелокарцинозах также возникает нормоцитоз крови, имеющий существенное диагностическое значение в распознавании этой сложной клинической ситуации.

Главным показателем изучения активности эритропоэза в приведенной триаде признаков является определение количества ретикулоцитов. Схема этого положения весьма проста. В норме количество ретикулоцитов достигает 1%, или 10 на 1000  эритроцитов. Если нет эритропоэза, то нет и ретикулоцитов - их количество стремится к нулю. При активации эритропоэза растет   количество ретикулоцитов. Для гемолитических анемий характерно постоянное увеличение количества ретикулоцитов (за исключением редких ситуаций арегенераторного криза). В ходе эффективной терапии (препараты железа при железодефицитных анемиях, витамин В12 или фолиевая кислота при мегалобластных анемиях) количество ретикулоцитов возрастает - максимум их увеличения на 5-7-й день от начала терапии называется ретикулоцитарным кризом. Увеличение количества ретикулоцитов предшествует последующему росту количества эритроцитов, являясь прогностическим показателем.

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

Интенсивность транзиторного увеличения количества ретикулоцитов крови (ретикулоцитарный криз) при адекватной терапии с активацией эритропоэза зависит от исходного уменьшения уровня эритроцитов: чем он меньше, тем во время активной терапии выше ретикулоцитарный криз и наоборот. Это возрастание уровня ретикулоцитов убедительно демонстрирует пример мегалобластных анемий. Вместе с тем в случае железодефицитной анемии с количеством эритроцитов 4,5 х 1012 /л, уровень гемоглобина  85 г/л при лечении препаратами железа увеличение количества ретикулоцитов, возможно, не произойдет; контролем эффективности проводимой терапии в этом примере явится прирост уровня гемоглобина (ежедневный прирост в среднем на 5 г/л).

При гемолитических анемиях увеличение количества ретикулоцитов не всегда свидетельствует об уменьшении степени анемии, так как усиленная продукция эритроцитов напряженным эритропоэзом может быть нивелирована патологическим гемолизом.

Острые постгеморрагические анемии характеризуются спонтанным транзиторным ретикулоцитозом (используя для эритропоэза депо железа).

Многолетний опыт показывает, что как в поликлинике, так и в условиях терапевтического стационара для оценки активности эритропоэза почти не используется весьма простое по методике определение количество ретикулоцитов. Следует подчеркнуть, что определение этого показателя необходимо проводить в динамике!

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

1.    Неспецифические проявления гемической гипоксии, характерные для любых анемий (слабость, снижение работоспособности, сердцебиение, головокружение, обмороки и др.), зависящие от  темпов развития анемии. При медленном развитии анемии организм больного адаптируется даже к весьма низким показателям эритроцитов и гемоглобина.

2.    Специфические клинические проявления. Так, например, бледность кожи и слизистых в сочетании с тканевым  дефицитом железа (извращение вкуса, койлонихии и др.) характерна для железодефицитных анемий. Бледно-желтушная окраска кожи в сочетании с глосситом, проявлениями фуникулярного миелоза наблюдается при болезни Аддисона-Бирмера.

3.    Специфические изменения показателей крови. Гипохромно-микроцитарный тип анемии в сочетании с гипоферремией характерен для железодефицитных анемий, гиперхромно-макроцитарный тип анемии в сочетании с гиперферремией - для мегалобластных анемий, микросфероцитоз и овалоцитоз эритроцитов - для соответствующих хронических гемолитических анемий. Главный диагностический критерий В12-дефицитных анемий - констатация мегалобластного эритропоэза.

Анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов - неспецифические признаки любой анемии (чем тяжелее любая анемия, тем эти изменения эритроцитов более выражены).

Клинические данные, получаемые путем целенаправленного опроса и осмотра больного, в сочетании с данными анализа периферической крови составляют основу для предположительного диагноза, который затем верифицируется на основании определенных критериев, или отвергается. Врач не может позволить себе ограничиться первым этапом диагностики, т.е. предположительным диагнозом, и не должен назначать лечение, пока диагноз не будет доказан.

На основании полученных результатов дополнительного обследования с учетом конкретной  клинической ситуации врач должен сформулировать развернутый клинический диагноз, в котором следует отразить характер основного заболевания, патогенетический вариант АС,  наличие осложнений, сопутствующие заболевания и т.д.

Примеры формулировки диагнозов:

Миома матки, дисфункциональные маточные кровотечения, железодефицитная анемия;

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

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

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

**Список литературы:**

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