

Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей
Библиография Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей [Электронный ресурс] / Рукавицын О.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444757.html>

Авторы Рукавицын О.А.

Издательство ГЭОТАР-Медиа

Год издания 2018

Прототип Электронное издание на основе: Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей / под ред. О. А. Рукавицына. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 176 с. - ISBN 978-5-9704-4475-7.

Список сокращений и условных обозначений

♣ - торговое название лекарственного средства

♠ - лекарственное средство не зарегистрировано в РФ

АЗН - анемия злокачественных новообразований

АХБ - анемия хронических болезней

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖДА - железодефицитная анемия

ИЛ - интерлейкин

РНК - рибонуклеиновая кислота

рчЭПО - рекомбинантный человеческий эритропоэтин

ХБП - хроническая болезнь почек

ЭПО - эритропоэтин

ЭСА - эритропоэзстимулирующие агенты (то же, что рчЭПО)

HFE (High Fe) - фактор высокого Fe

Дорогой читатель!

Анемия является самым частым гематологическим синдромом. Эта монография (фактически 3-е издание) построена исходя из синтетической классификации анемий, которая разделяет их на три клинические группы: «дефицитные» анемии, анемии хронических заболеваний и «гематологические» анемии. Такое разделение представляется весьма полезным, так как позволяет сразу определить необходимого врача - это соответственно врач общей практики, врач, лечащий основное заболевание и врач-гематолог.

В предлагаемой монографии вы найдете ответы на основные вопросы, касающиеся различных видов анемий: это относится к этиологии, к особенностям их течения, а также методам терапии и профилактики. Предлагаемые ответы достаточно краткие, однако отражают суть освещаемой проблемы. Авторы не претендуют на то, чтобы тема анемий была раскрыта исчерпывающим образом, однако ее ключевые моменты отражены достаточно полно.

Книга адресована тем, кто хочет знать больше о проблеме анемий, то есть всем тем, кто работает (или планирует работать) в практической медицине.

О.А. Рукавицын

От рецензента

последние годы в гематологии произошли значительные успехи в изучении патогенеза, диагностики и лечения заболеваний системы крови. Огромный прорыв достигнут в области изучения кроветворения, функции кроветворных элементов, иммунологии, цитокинетики, цитогенетики. В период такого быстрого развития науки синтез ее достижений представляет большие трудности. Поэтому обобщающие работы в виде монографии или руководства необходимы из-за большого количества литературы, весьма разносторонней, которую практические врачи не в состоянии охватить.

Особое место среди гематологических заболеваний занимают анемии, с которыми приходится сталкиваться врачам различных профилей. Однако с момента выхода в свет предыдущих изданий, освещающих проблемы анемии, прошло много времени. Появились новые научные данные по вопросам регуляции эритропоэза, дискутируются системы классификации анемий, пересмотрены критерии диагностики ряда анемий. Наконец разработаны новые эффективные препараты и введены патогенетически обоснованные схемы их применения для лечения анемий разного генеза. Это послужило основанием для написания автором Рукавицыным О.А. новой версии монографии, которая является одновременно учебным, информационным и справочным пособием для практических врачей различного профиля.

Автор придает особое внимание классификации анемий, придерживаясь которой практический врач сможет выделить основной патогенетический механизм в развитии анемии конкретного пациента и эффективно воздействовать на него. Согласно этой позиции автором рассмотрены все виды анемий: патогенез их происхождения, особенности течения, обоснованные методы терапии.

Анализируя физиологические, патофизиологические и клинические стороны регуляции эритропоэза с позиции современных научных достижений, автор умело использовал богатый собственный клинический материал и обширную отечественную и зарубежную литературу. Удачно составленная структура

книги позволила автору охватить почти все наиболее важные аспекты проблемы анемии.

Монография снабжена цветным атласом клеток периферической крови и костного мозга, что облегчает читателю восприятие материалов книги.

Несомненно, книга представляет интерес для врачей-гематологов, онкологов, а также врачей других специальностей и студентов медицинских вузов.

Павлов А.Д., д-р мед. наук, профессор

Благодарности

Выражаю искреннюю благодарность командованию ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» (начальнику госпиталя, члену-корреспонденту РАН, профессору Крюкову Е.В, главному терапевту д.м.н. Чернову С.А., ведущему терапевту профессору Потехину Н.П.) за постоянную помощь и содействие.

Искренняя и глубокая благодарность - всем авторам, согласившимся принять участие в работе над изданием, а также рецензентам, внесшим свой вклад в появление книги.

Глубокая признательность - коллективу гематологического центра ГВКГ за многолетнюю совместную работу и поддержку.

Специальная благодарность - спонсорам, материально поддержавшим издание.

Особая благодарность - врачам, медицинским сестрам, пациентам и всем тем, кто просто сочувствовал работе над этой книгой.

Начальник гематологического центра ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, главный внештатный гематолог МО РФ профессор О.А. Рукавицын

Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОПОЭЗА. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА. ГЕМОГЛОБИН. ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И СТРОЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Дыхательная функция крови заключается в доставке клеткам молекулярного кислорода (O_2) в количествах, адекватных их метаболическим потребностям. Адекватное снабжение клеток и тканей O_2 зависит от таких факторов, как количество O_2 во вдыхаемом воздухе, газообменная функция легких, работа сердца, концентрация циркулирующего гемоглобина, сродство гемоглобина к O_2 и распределение крови в сосудах данной ткани. Нормальная оксигенация клеток находится в прямой зависимости от напряжения O_2 в капиллярах, которое должно быть достаточно высоким для выхода O_2 из капилляра и диффузии в окружающие ткани. Напряжение O_2 в артериальной крови (p_aO_2) примерно одинаково во всех тканях, тогда как в венозной (p_vO_2) варьирует и зависит от количества O_2 , утилизируемого данной тканью. При гипоксемии, когда pO_2 в капиллярах становится недостаточно высоким, чтобы обеспечить клетки O_2 в соответствии с их метаболизмом, может возникать гипоксия тканей. Доставка O_2 в этих условиях может быть улучшена гиперфункцией сердца и перераспределением крови (резерв кровотока), повышением газообмена в легких (респираторный резерв), уменьшением сродства гемоглобина к O_2 (резерв сродства гемоглобина к O_2) и увеличением количества циркулирующего гемоглобина (эритропоэтический резерв).

Последние два механизма адаптации организма к гипоксии являются весьма существенными и связаны с эритроидными клетками, совокупность которых обозначается термином «эритрон» (рис. 1). Впервые А. Воускотт в 1913 г. закрепил за красными кровяными клетками привычное всем название - *эритроциты*. Понятие «эритрон» введено в 1936 г. У. Каслом.

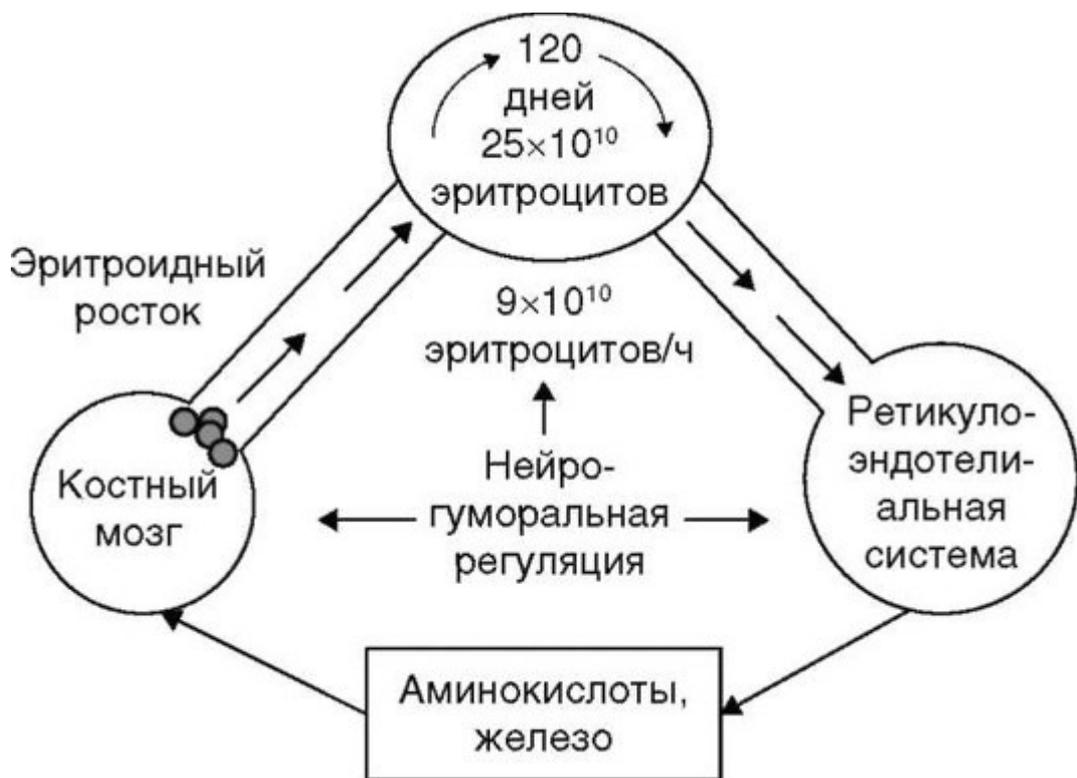


Рис. 1. Эритрон

Эта клеточная система выполняет высокоспециализированную функцию переноса O_2 из альвеолярного воздуха в ткани и включает четыре категории клеток:

- 1) ядродержащие эритроидные клетки костного мозга;
- 2) ретикулоциты костного мозга;
- 3) ретикулоциты крови;
- 4) зрелые эритроциты.

В костном мозге находится 6% клеток эритрона, в циркулирующей крови - 94%.

Для поддержания постоянного количества циркулирующих эритроцитов, имеющих период жизни около 120 сут, необходима высокая скорость продукции новых эритроидных клеток в костном мозге. Эритроидный костный мозг поддерживает на постоянном уровне популяцию в 25×10^{12} циркулирующих эритроцитов, которые содержат 750 г гемоглобина. В нормальных условиях старые эритроциты удаляются из крови системой макрофагов со скоростью приблизительно 1,25% в день, а из костного мозга освобождается в 1 мин примерно $1,8 \times 10^9$ молодых эритроцитов

(ретикулоцитов). Однако и такая высокая скорость продукции эритроцитов не является предельной. При максимальной стимуляции (кровопускание, гемолиз) эритроидный костный мозг способен повышать скорость продукции эритроцитов в 10-12 раз.

Объем циркулирующей крови составляет в среднем 70 мл/кг массы тела, а число циркулирующих эритроцитов - 350×10^9 /кг. При нормальном периоде жизни 120 сут ежедневная продукция эритроцитов должна быть равной $350 \times 10^9 / 120$, или 3×10^9 /кг массы тела.

Общий объем костного мозга у взрослого традиционно приравнивается к объему печени или к массе циркулирующих эритроцитов. Этот объем (примерно 30 мл/кг) может соответствовать приведенным выше вычислениям, основанным на дифференциальном подсчете клеток эритроидного ряда и включении ^{59}Fe и показавшим, что эритроидный пул костного мозга равен $11,5 \times 10^9$ /кг массы тела, что составляет 1/30 количества циркулирующих эритроцитов. Следует принять во внимание, что только 1/3-2/3 всех костномозговых клеток являются эритроидными, а объем некоторых ранних эритроидных клеток может быть в 10 раз больше объема зрелых эритроцитов, и что по крайней мере 50% объема костного мозга составляет жировая ткань.

Развитие эритроидных клеток осуществляется процессами дифференциации и созревания. В результате дифференциации клетки приобретают ограниченную способность проявлять фенотип тех частей клеточного генома, которые кодируют информацию для синтеза белков, специфичных для эритрона (главным образом гемоглобина). В процессе последующего созревания эритроидные клетки становятся полностью дифференцированными. Таким образом, процессы дифференциации и созревания создают уникальную специализацию в структуре и функции эритроидных клеток.

Для поддержания динамического устойчивого равновесия циркулирующих эритроцитов у нормального взрослого человека массой 70 кг ежедневно

образуется около $20-25 \times 10^{10}$ новых эритроцитов в костном мозге. Клетки эритрона образуются путем дифференциации из относительно небольшого и постоянного пула недифференцированных клеток - гемопоэтических стволовых клеток, способных к самообновлению и дифференциации. Эритроидные клетки имеют общую с миелоидной и мегакариоцитарной линиями клетку-предшественник, которая называется плюрипотентной гемопоэтической стволовой клеткой. Промежуточным между пулами плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток и эритроидных клеток является пул унипотентных гемопоэтических стволовых клеток с ограниченной способностью к дифференциации лишь в сторону эритропоэза (эритроидные коммитированные предшественники). Ни плюрипотентные, ни унипотентные гемопоэтические стволовые клетки морфологически не охарактеризованы и определяются лишь по их функциональным особенностям.

Эритроидные коммитированные предшественники дифференцируются в проэритробласты - самые ранние морфологически распознаваемые клетки эритрона, способные к синтезу гемоглобина. Проэритробласт, составляющий краеугольный камень в эритропоэзе, запрограммирован как для пролиферации, так и для синтеза, упаковки и защиты молекул гемоглобина. Проэритробласты в течение 3-5 сут подвергаются дальнейшей дифференциации (созреванию) и последовательным трем-четырем митотическим делениям, проходя через морфологически типичные стадии (базофильные и полихроматофильные эритробласты, полихроматофильные и оксифильные нормобласты) и превращаясь в безъядерные ретикулоциты, а затем (уже в циркулирующей крови) - в зрелые эритроциты. Из одного проэритробласта, имеющего объем около 900 мкм^3 , путем последовательной трансформации образуются 8-16 эритроцитов, содержащих до 400×10^9 молекул гемоглобина в каждой клетке объемом примерно 90 мкм^3 (рис. 2).

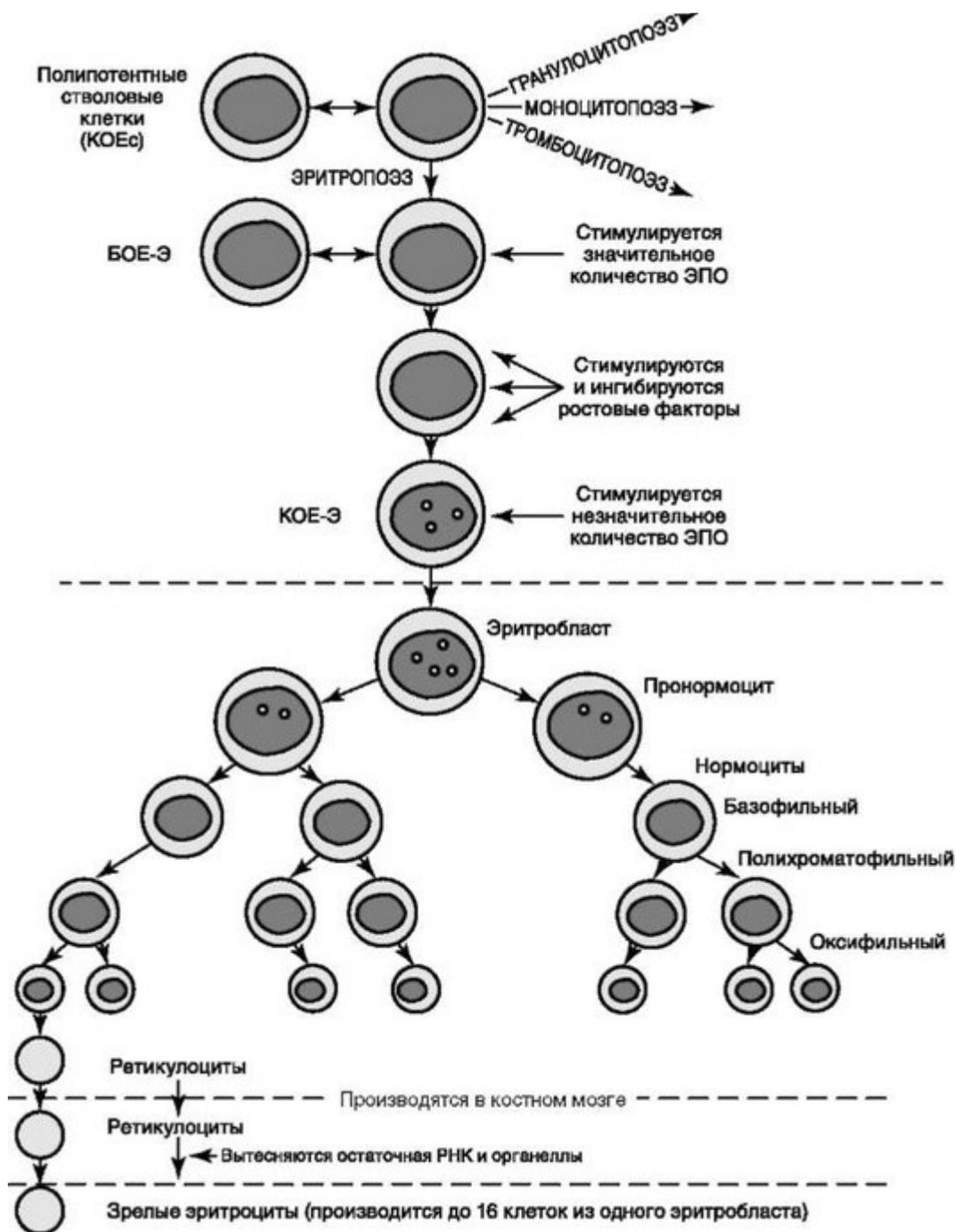


Рис. 2. Схема эритропоэза

Проэритробласт - большая клетка диаметром 20-25 мкм с круглым ядром, занимающим 3/4 клетки. Ядро диффузно окрашено в темно-фиолетовый цвет при окраске по Романовскому-Гимзе с тонкодисперсной структурой хроматина, содержит одно или несколько более светлых ядрышек и четко отделено от темно-голубой (базофильной) цитоплазмы отчетливо выраженной мембраной. Проэритробласт после деления теряет свои

ядрышки и дает два базофильных эритроблеста (диаметром 12-18 мкм) с интенсивно базофильной цитоплазмой и более конденсированным ядром. Дальнейшие стадии эритроидной дифференциации характеризуются ступенчатым уменьшением размеров клетки и ядра, конденсацией ядерного хроматина в глыбки и разведением окрашенных в голубой цвет цитоплазматических рибосом синтезированным гемоглобином, окрашенным в розовый цвет (рис. 3, см. цветную вклейку, и рис. 4). Из базофильных эритробластов в результате деления образуются полихроматофильные эритроблесты, в которых отчетливо накапливается гемоглобин. Полихроматофильные эритроблесты подвергаются последнему делению и превращаются в неделящиеся полихроматофильные нормоблесты диаметром 8-12 мкм, созревающие в оксифильные (ортохромные) нормоблесты.

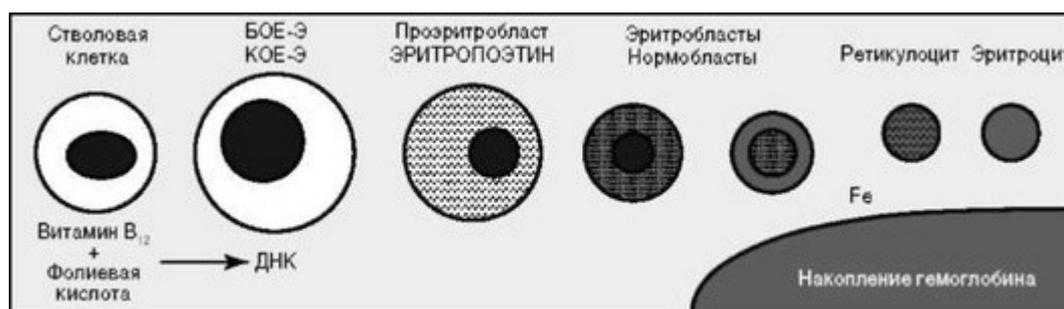


Рис. 4. Гемоглобинизация клеток эритроидного ряда

Ядро нормобластов, имеющее вначале радиальную структуру, становится плотным, пикнотическим и выталкивается путем внутриклеточной демаркации и внеклеточного давления. Нормобласты лишаются ядра при прохождении через узкие эндотелиальные отверстия в синусоидах костного мозга. Вытесненное ядро окружается тонким слоем гемоглобина, распад которого при ускоренном образовании эритроцитов может значительно повысить содержание билирубина в крови. После удаления ядра из нормобластов образуются ретикулоциты, в которых продолжается синтез гемоглобина еще в течение 3-4 сут. На стадии ретикулоцитов оставшиеся базофильные рибосомы, синтезирующие гемоглобин, осаждаются и конденсируются в виде сетчатонитчатых фиолетовых образований при специальной так называемой суправитальной окраске с красками-

окислителями (бриллианткрезилблау, метиленблау). Ретикулоциты находятся в костном мозге около 2 сут, затем поступают в циркуляцию крови и созревают в эритроциты.

Период созревания от проэритробласта до ретикулоцита составляет примерно 120 ч (в среднем 24 ч на каждую стадию развития). Однако полихроматофильные эритробласты могут без деления созревать до оксифильных нормобластов и больших ретикулоцитов, которые затем поступают в кровь. Этот путь развития, характерный для эритропоэтических стрессов (кровопотеря, гемолиз), по времени экономит около 70 ч (за счет уменьшения на 50% числа эритроцитов, образующихся при нормальном пути развития и 3-5-клеточных генерациях). С другой стороны, часть клеток может погибать на стадиях базофильного или полихроматофильного эритробласта, что называется неэффективным эритропоэзом. Величина неэффективного эритропоэза повышается, например, у лиц, длительное время находившихся на больших высотах (у горцев, альпинистов). В этой ситуации неэффективный эритропоэз служит фактором регуляции эритроцитарного гомеостаза. По данным ряда авторов, в костном мозге здоровых людей неэффективный эритропоэз составляет от 5 до 20%, а при некоторых анемиях он увеличивается более чем на 50%.

Синтез дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот прекращается на стадии полихроматофильных эритробластов, так что неделящиеся нормобласты не способны синтезировать ДНК и РНК. По мере созревания эритроидных клеток содержание РНК в них уменьшается, а содержание гемоглобина повышается. В дифференцированных эритроидных клетках большая часть синтезируемого белка (85-90%) является гемоглобином. Поскольку гемоглобин не обновляется, а находится в клетке вплоть до ее гибели, он становится преобладающей частью клеточных белков (95% сухой массы эритроцита). Синтез гемоглобина происходит в «активных» полирибосомах, состоящих из пяти рибосом, соединенных вместе стабильной глобиновой матричной РНК. Синтез гема происходит в

митохондриях, а гем, в свою очередь, инициирует трансляцию глобиновой матричной РНК, способствует агрегации функционирующих рибосом и ускоряет движение рибосом вдоль молекулы матричной РНК.

Костный мозг содержит довольно большой пул ретикулоцитов, приблизительно равный сумме двух пулов: ядродержащих эритроидных клеток и циркулирующих ретикулоцитов.

В нормальных условиях эритропоэза ретикулоциты находятся в крови около 1-2 сут до их полного созревания и составляют 0,8-1,2% всех эритроцитов крови (рис. 5). Однако у пациентов с повышенной продукцией эритроцитов более крупные и менее зрелые ретикулоциты («стресс»-ретикулоциты) освобождаются из костного мозга и дольше циркулируют в крови.

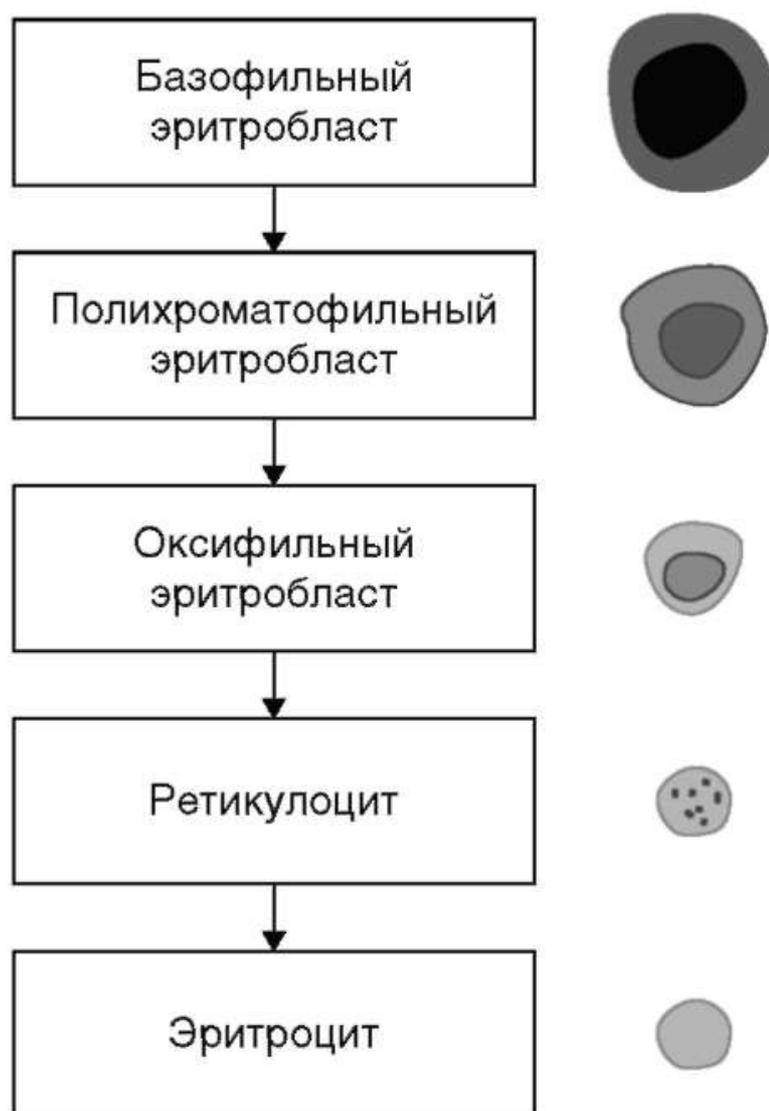


Рис. 5. Эритропоэз в норме

Это нужно принимать во внимание, когда подсчет ретикулоцитов в крови используется в качестве теста для оценки скорости эритропоэза. Так, при соответствующем эритропоэтическом стимуле (например, на высоте гемолитической анемии) ретикулоциты могут полностью перемещаться в периферическую кровь, увеличивая таким образом в несколько раз число циркулирующих ретикулоцитов (рис. 6). В такой ситуации число циркулирующих эритроцитов не будет уже отражать скорость ежедневной продукции эритроцитов, и для правильной оценки необходимо сделать соответствующую поправку.

Полихроматофильный эритробласт

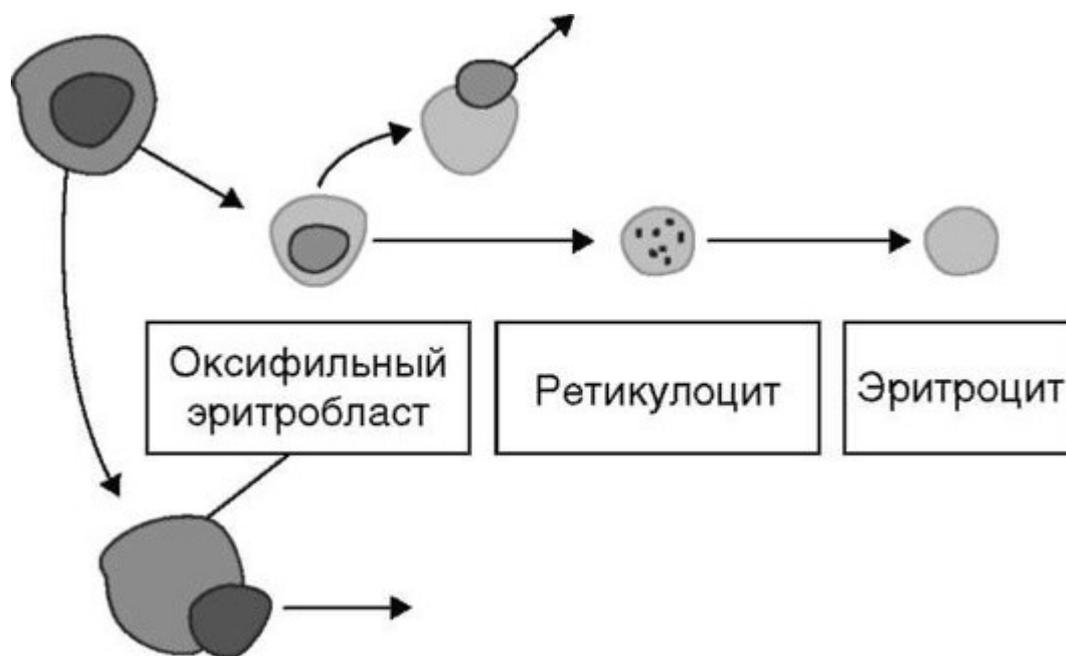


Рис. 6. Ускоренный эритропоэз

Ретикулоциты сохраняют способность синтезировать гем и глобин, имеют систему переноса электронов, функционирующий цикл трикарбоновых кислот, анаэробный гликолитический путь Эмбдена-Мейергофа и аэробный окислительный гексозомонофосфатный шунт. В процессе созревания ретикулоцитов происходит дезагрегация полирибосом на отдельные рибосомы. Постепенно клетка освобождается от рибосом, утрачивает митохондрии, места связывания с трансферрином, и синтез гемоглобина прекращается. Созревание ретикулоцитов начинается в костном мозге и

заканчивается в циркулирующей крови и селезенке, которая нормально секвестрирует некоторое количество незрелых ретикулоцитов.

После трансформации ретикулоцитов в зрелые эритроциты клетки сохраняют образованный на ранних стадиях набор энзимов, необходимых для поддержания молекул гемоглобина в форме, способной к обратимой оксигенации. Из-за особых свойств гемоглобина эритроцит в основном расходует энергию только для выполнения своей главной функции - снабжения клеток O_2 . Энергия, потребляемая эритроцитом за счет превращения глюкозы в лактат через анаэробный гликолитический путь и гексозо-монофосфатный шунт, направлена лишь на поддержание клетки в активном функциональном состоянии.

Функции эритро- и нормобластов чисто внутренние и направлены на обеспечение общих и метаболических потребностей. Общие потребности являются обычными для всех интенсивно делящихся клеток и включают строительные белки и коэнзимы, необходимые для клеточного построения. Специальные потребности необходимы для синтеза молекулы гемоглобина и энзимов, предназначенных для защиты от распада и для функционирования этих молекул. Главной функцией эритроцитов является транспорт кислорода и углекислого газа, защита от дегградации молекул гемоглобина. В норме кровь содержит примерно 150 г/л гемоглобина, и каждый грамм гемоглобина переносит 1,36 мл O_2 при полном насыщении. Кроме своей главной функции эритроциты транспортируют CO_2 из тканей в легкие в виде $HbCO_3$, участвуют в регуляции кислотно-основного равновесия, водно-электролитного баланса, адсорбируют аминокислоты, липиды, гормоны, токсины, лекарства и т.д.

Строение эритроцита максимально оптимизировано для реализации вышеизложенных функций. Он подвижный, имеет большую контактную поверхность для газовой диффузии и протекания химических реакций с гемоглобином, а также быстро делится и восполняет потери в

периферической крови. Это узкоспециализированная клетка, заменить функции которой невозможно.

В составе плазмалеммы эритроцита ~50% белков, ~40% липидов и ~10% углеводов. Белки либо погружены в плазмалемму (трансмембранные белки), либо присоединены к наружной цитоплазматической поверхности или к внутренней поверхности (периферические белки). Спектрин - белок цитоскелета эритроцита; мутации его гена нарушают либо синтез цепей спектрина, либо самосборку его гетеродимеров.

За время своей жизни в 120 дней каждый эритроцит проходит по всему гемациркуляторному руслу по крайней мере 100 тысяч раз. При этом он циркулирует по многочисленным кровеносным капиллярам, просвет которых меньше диаметра эритроцита, что является значительным препятствием для движения эритроцита. Эритроцит подвергается действию разнонаправленных сил, приводящих к его значительным деформациям. В таких условиях цитоскелет обеспечивает прочность плазмалеммы и сохраняет структурно-функциональную целостность эритроцита.

Функцией мембраны является обеспечение деформируемости эритроцита, что необходимо при капиллярном прохождении. При этом строение эритроцитов человека обеспечивает дополнительные возможности - клеточное взаимодействие и электролитный ток. Белки с углеводными остатками - это молекулы рецепторов, благодаря которым на эритроциты «не ведется охота» СДС-лейкоцитов и макрофагов иммунной системы. Эритроциты существуют благодаря рецепторам и не уничтожаются собственным иммунитетом. А когда вследствие многократного «проталкивания» по капиллярам или из-за механических повреждений эритроциты теряют некоторые рецепторы, макрофаги селезенки «извлекают» их из кровотока и уничтожают.

Внутренняя структура эритроцита такова - клетка похожа на мешочек с гемоглобином, ограниченный мембраной, на которой экспрессированы рецепторы: кластеры дифференцировки и разнообразные группы крови (по

Ландштейнеру, по резусу, по Даффи и др.). Эритроциты не содержат ядра, рибосом и эндоплазматической сети. Все эти органеллы удаляются после наполнения цитоплазмы клетки гемоглобином.

Зрелый эритроцит имеет форму двояковогнутого диска, гибкого и пластичного, что облегчает диффузию O_2 и прохождение клетки через узкие тканевые капилляры и синусоиды селезенки (рис. 7). Мембрана эритроцита имеет способность к самозаживлению, и повреждение клетки может вызвать образование жизнеспособных фрагментов и не привести к внутрисосудистому истечению гемоглобина. По мере старения эритроцит становится более плотным, но сохраняет свою гибкость и двояковогнутую форму при сохранении метаболических путей, ответственных за поддержание структуры и функций клетки на достаточно эффективном уровне. Снижение уровня эластичности мембраны, обусловленное, в частности, постепенной утратой энзимов, приводит к ригидности эритроцитов, их захвату фагоцитирующими макрофагами и деструкции.

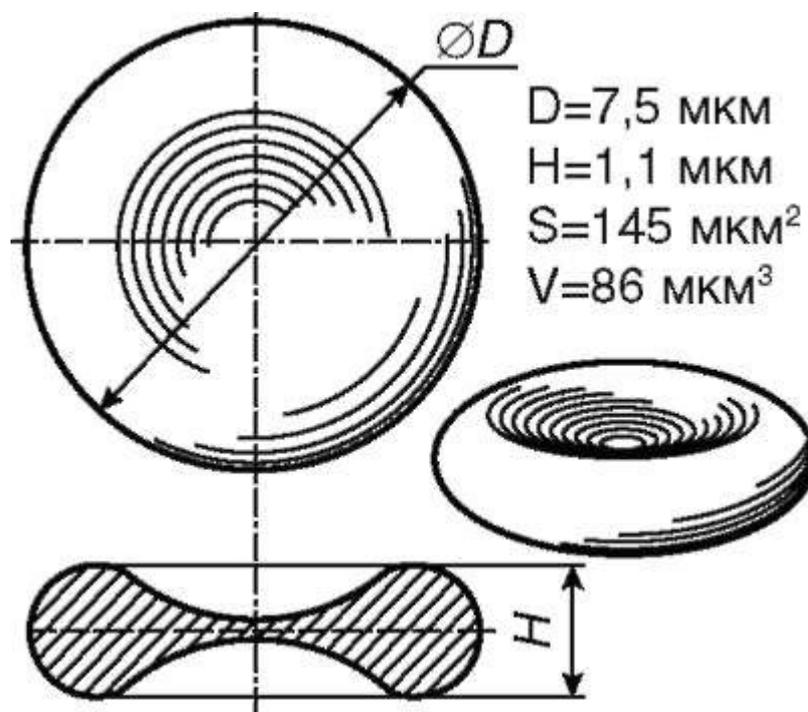


Рис. 7. Размеры эритроцита

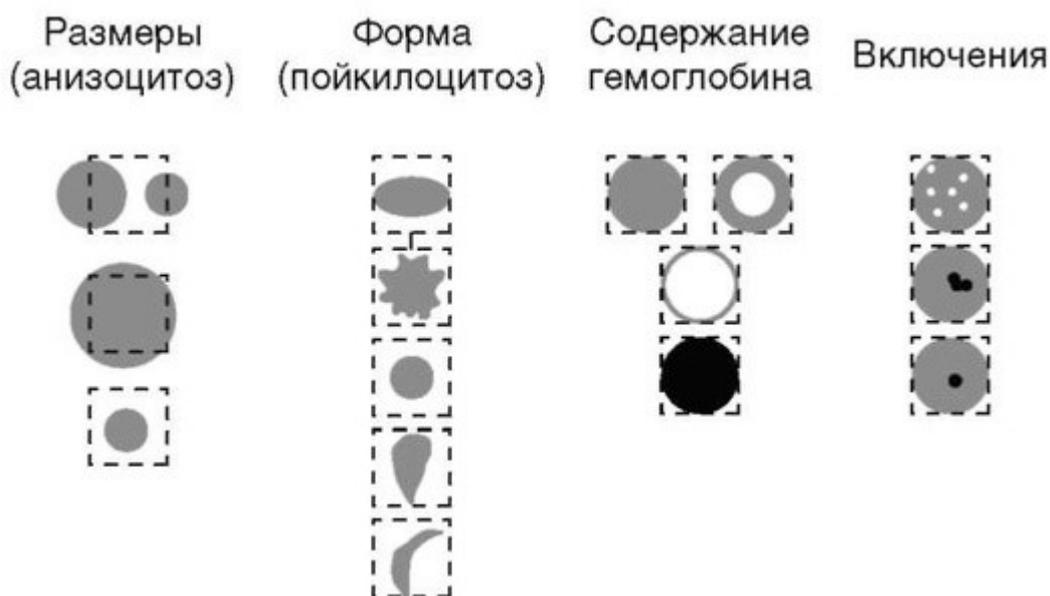
Стандартным методом оценки морфологии эритроцитов является иммерсионная микроскопия.

При оценке мазков крови (рис. 8) прежде всего обращают внимание на *анизоцитоз* - разный размер эритроцитов; *пойкилоцитоз* - разную форму эритроцитов, изменение окраски для оценки содержания гемоглобина (оценка анизохромии) и наличие включений. Все эти признаки относятся к важным критериям диагностики той или иной разновидности анемического синдрома.

Морфологические изменения эритроцитов

Рис. 8. Оценка морфологических параметров эритроцитов

Наиболее часто наблюдается бледная окраска эритроцитов с более широкой неокрашенной центральной частью - гипохромия, что свидетельствует о низком насыщении эритроцитов гемоглобином и характерно для железодефицитных состояний. Гипохромия эритроцитов может встречаться не только при железодефицитных состояниях, но и при свинцовом отравлении, талассемии и других некоторых врожденных гемоглобинопатиях. Гипохромия не обязательно сопровождается снижением содержания гемоглобина и количества эритроцитов в крови.



Выделяют три степени гипохромии:

- 1) + - просветление в центре несколько больше, чем в норме;
- 2) ++ - окрашенная часть представлена в виде узкой ленты;
- 3) +++ - окрашенная часть представлена в виде очень узкого кольца.

Гиперхромия эритроцитов встречается реже. Обычно сочетается с макроцитозом или мегалоцитозом. Такие признаки характерны прежде всего для анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК (V_{12} -дефицитная и фолиево-дефицитная). Такие изменения могут быть и при миелодиспластическом синдроме.

Изменение окраски в виде полихроматофилии (эритроциты сероватого цвета) обусловлено окраской кислыми или основными красителями. В норме встречаются единичные полихроматофилы. Их число возрастает при усиленном эритроцитопоезе (постгеморрагическая анемия, гемолитическая и т.д.).

В мазках периферической крови могут встречаться эритроциты с ядром - нормобласты или эритробласты. Подобные клетки встречаются при различных анемиях. Большое количество этих клеток характерно для гемолитических состояний и метастазов солидной опухоли в костный мозг.

Мегалоциты (крупные эритроциты) встречаются при мегалобластных анемиях и при миелодиспластическом синдроме. В первом случае внутри клеток могут выявляться кольца Кебота, тельца Жолли. Такие же клетки могут обнаруживаться, но в небольшом количестве, у пациентов, подвергшихся спленэктомии.

Другие нарушения формы эритроцитов (пойкилоцитоз) представлены на рис. 9 (см. цветную вклейку).

Регуляция эритропоеза. Циркулирующую массу эритроцитов можно представить как большой специализированный орган, предназначенный почти исключительно для транспорта O_2 в ткани. Эритроциты удаляют CO_2 из тканей посредством карбоангидразы. Таким образом, количество циркулирующих эритроцитов и скорость их продукции в костном мозге должны быть тесно связаны с обеспечением тканей O_2 (рис. 10). Центральное положение эритроцитов в транспорте кислорода позволяет предсказать, что главным фактором, регулирующим скорость эритропоеза, является

отношение между доставкой O_2 в ткани и их метаболическими потребностями.

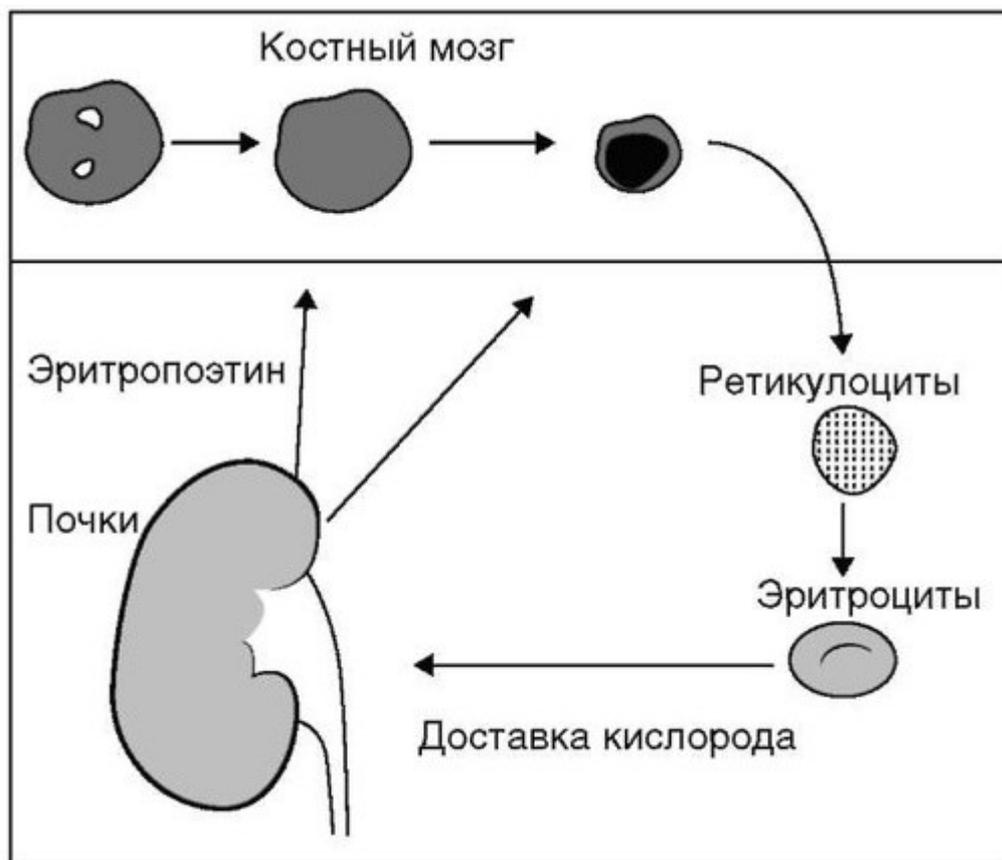


Рис. 10. Регуляция эритропоэза в норме

Действительно, основным стимулом для продукции эритроцитов является дефицит O_2 в тканях. Напротив, при избыточном снабжении тканей O_2 (гипероксия или увеличение массы циркулирующих эритроцитов) скорость эритропоэза уменьшается. Долгое время считали, что фактором, регулирующим скорость эритропоэза, является величина напряжения O_2 в самом костном мозге. Согласно этой «гипоксической» концепции костный мозг даже в норме испытывает некоторое кислородное голодание, которое непосредственно стимулирует эритропоэз. Однако прямое стимулирующее влияние гипоксии на продукцию клеток эритрона доказать не удалось. Напротив, оказалось, что для повышенной продукции эритроцитов и высокой скорости пролиферации ядросодержащих эритроидных клеток необходимо нормальное или даже повышенное напряжение O_2 в костном мозге. После тщательных многолетних исследований было установлено, что гипоксия

стимулирует эритропоэз не прямо, а опосредованно, путем образования почечного эритропоэтического гормона - эритропоэтина (ЭПО) (рис. 11).

Количество циркулирующих эритроцитов в организме зависит от координации между образованием и разрушением клеток эритрона. В физиологических условиях эти противоположные процессы находятся в состоянии устойчивого динамического равновесия, которое обеспечивается соответствующими регуляторными механизмами. Стимулы (сигналы обратной связи), регулирующие скорость образования эритроцитов, могут исходить из тканей, которые обеспечиваются кислородом (функциональная обратная связь), или от самих эритроцитов (обратная связь конечным продуктом).

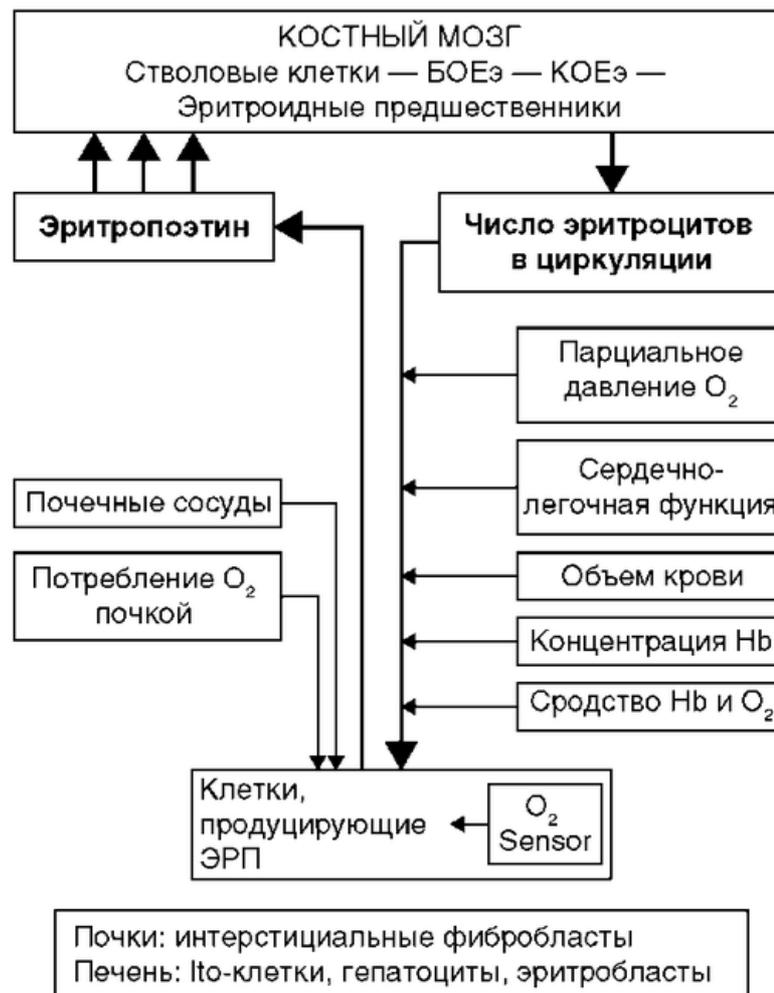


Рис. 11. Роль эритропоэтина в регуляции эритропоэза

Таким образом, продукция как почечного, так и внепочечного ЭПО зависит от степени анемической, гипоксической, циркуляторной и гистотоксической

(тканевой) гипоксии. Титр ЭПО в плазме колеблется от почти нулевого у аутоотрансфузированных пациентов с истинной полицитемией до уровня 10 000 мМЕ/мл и даже выше у больных с тяжелой гипоксией. Нормальный титр на уровне моря составляет около 10-15 мМЕ/мл плазмы; по-видимому, эта величина необходима для поддержания концентрации гемоглобина в пределах от 130 до 150 г/л, и, в свою очередь, почечное напряжение O_2 адекватно для продукции ЭПО, чтобы поддерживать такой уровень. Этот механизм обратной связи между костным мозгом и почками обеспечивает как тонкое, так и грубое регулирование скорости продукции эритроцитов. Продукция ЭПО регулируется в узких пределах, и уровень ЭПО в плазме не превышает норму (от 5 до 30 мМЕ/мл) до тех пор, пока концентрация гемоглобина не падает ниже 105 г/л.

Уменьшение снабжения тканей O_2 или увеличение их потребностей в O_2 стимулирует выработку ЭПО, тогда как увеличение снабжения тканей O_2 или уменьшение их потребностей в нем подавляет образование гормона. Эти реципрокные взаимоотношения указывают на то, что главный сенсорный механизм, определяющий биогенез ЭПО, связан с аэробным метаболизмом клеток, вырабатывающих гормон. Ответная реакция на ЭПО является результатом взаимодействия гормона с чувствительными к нему клетками костного мозга (клетки-мишени). Конечный эффект действия ЭПО состоит в повышении образования клеток эритрона и в восстановлении таким путем нарушенного равновесия между снабжением тканей O_2 и их потребностями в O_2 . Таким образом, ЭПО, вырабатывающийся в почках, играет роль молекулярного посредника между клетками организма - потребителями O_2 и клетками костного мозга - продуцентами гемоглобинсодержащих клеток эритрона.

Долгое время не удавалось определить присутствие ЭПО в крови или моче нормальных животных или здоровых людей. Эти неудачные попытки были связаны с отсутствием достаточно чувствительных методов тестирования гормона, появление и усовершенствование которых в последующие годы

позволило установить и количественно измерить содержание ЭПО в плазме крови и в моче здоровых людей.

Доказательства присутствия ЭПО не только в гипоксических, но и в нормальных условиях были крайне важными для обоснования тезиса о том, что ЭПО принимает участие в физиологической регуляции эритропоэза и контролирует ежедневную продукцию эритроцитов.

Обмен железа. Железо (Fe) принадлежит к восьмой группе элементов периодической системы Д.И. Менделеева (атомный номер 26, атомный вес 55,847, плотность 7,86 г/см). Уникальная способность железа изменять свое состояние окисления и окислительно-восстановительный потенциал (валентность) в ответ на смену состава окружающих лигандов делает этот металл необходимым почти всем живым существам. Железо легко вступает в одноэлектронные окислительно-восстановительные реакции, переходя при этом между Fe^{2+} - и Fe^{3+} -состояниями. Железосодержащие белки являются ключевыми компонентами многих биологических процессов, таких как энергетический обмен, транспорт кислорода, репликация и репарация ДНК, нейтрализация активных форм кислорода и многих других, катализируемых ферментами - оксигеназами, пероксигеназами и т.п. Однако те же самые химические свойства железа делают его опасным для организма. Даже малое количество «свободного» железа может катализировать образование высокотоксичных радикалов. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций, незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, активным участием в клеточном дыхании, обеспечивающем нормальное функционирование тканей и организма человека.

Все железосодержащие и железозависимые белки по характеру их связи с этим биоэлементом, а также с учетом их функции можно разделить на четыре группы, в том числе три составляют *стабильный пул железа* и одна группа - *лабильный пул железа*.

Стабильный пул железа. В организме его содержание можно условно разделить на *клеточное, неклеточное и железо запаса.* Клеточное железо выявляется в первую очередь в гемопротеинах, основным компонентом которых является гем. Это самая большая группа ферропротеинов, объединяющая гемсодержащие белки, включает приблизительно 2/3 железа организма. К ним относятся гемоглобин, миоглобин, нейроглобин, циклооксигеназа, цитохромы дыхательной цепи (a1, a3, b1, b5, c), цитохром P450, каталаза, пероксидазы (миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза) и др.

Гем является конечным продуктом в цепи превращений порфиринов в результате включения Fe_2 в протопорфириновое кольцо при участии феррохелатазы, чувствительной к воздействию свинца. Угнетение активности этого фермента нарушает утилизацию железа, и оно может накапливаться, связываясь с другими белками и лигандами. Все клетки организма имеют гемсодержащие белки, поэтому синтез гема идет во всех клетках, за исключением эритроцитов, не имеющих, как известно, белоксинтезирующей системы.

Гемоглобин, содержащийся в эритроцитах, выполняет важную для организма газотранспортную функцию - переносит экзогенный [кислород](#) и эндогенный углекислый газ. Гем является конечным продуктом в цепи превращений порфиринов в результате включения Fe_2 в протопорфириновое кольцо при участии феррохелатазы, чувствительной к воздействию свинца. Угнетение активности этого фермента нарушает утилизацию железа, и оно может накапливаться, связываясь с другими белками и лигандами.

Миоглобин - дыхательный белок сердечной и скелетной мускулатуры. Основной функцией миоглобина является транспортировка кислорода через клетку и регуляция его содержания в мышце для осуществления сложных биохимических процессов, лежащих в основе клеточного дыхания. Он содержит 0,34% железа. Миоглобин депонирует [кислород](#) во время

сокращения мышц, а при их поражении он может попадать в кровь и выделяться с мочой.

Гемы - комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, несущие один или два аксиальных лиганда. Следующая форма клеточного железа - *железосодержащие ферменты негеминовой группы*. Это негемовое железо, включающее железо-серные белки и железофлавопротеиды, к которым относятся негемовые ферменты митохондрий, также участвующие в транспорте электронов и имеющие в своем составе больше железа, чем цитохромы. Эта группа включает НАДН-дегидрогеназу, сукцинатдегидрогеназу, ксантиноксидазу, а также специализированный железосерный белок нуклеинового обмена рибонуклеотидредуктазу, оксигеназы, в том числе липоксигеназу.

Неклеточное железо представлено белками трансферрином и лактоферрином, содержащимися во внеклеточном пространстве и осуществляющими транспортную функцию по отношению к ионам железа. Трансферрин - белок плазмы крови, относящийся к β -глобулинам. Основным источником его синтеза является печень. За сутки производится до 12-14 мг белка на 1 кг массы тела, что соответствует 5-9% всего количества трансферрина. Лактоферрин - белок, также относящийся к семейству трансферринов, переносящий ионы трехвалентного железа.

Вне клеток железо обычно находится в связанном состоянии - в виде железобелковых комплексов. Концентрация его в плазме широко варьирует у здорового человека и составляет 10,8-28,8 мкмоль/л с достаточно большими суточными колебаниями, достигающими 7,2 мкмоль/л. Уровень железа в плазме крови зависит от ряда факторов: взаимоотношения процессов разрушения и образования эритроцитов, состояния запасного фонда железа в желудочно-кишечном тракте. Однако наиболее важной причиной, определяющей уровень плазменного железа, является взаимодействие процессов синтеза и распада эритроцитов.

Трансферрин представляет собой железосвязывающий белок. Общая железосвязывающая способность плазмы, характеризующаяся практически концентрацией трансферрина, колеблется от 44,7 до 71,6 мкмоль/л, а свободная железосвязывающая способность - резервная емкость трансферрина - составляет 28,8-50,4 мкмоль/л у здорового человека.

Синтезируется трансферрин преимущественно в паренхиматозных клетках печени. Функции трансферрина в организме представляют значительный интерес. Он не только переносит железо в различные ткани и органы, но и «узнает» синтезирующие гемоглобин ретикулоциты и, возможно, другие нуждающиеся в железе клетки. Трансферрин отдает железо им только в том случае, если клетки имеют специфические рецепторы, связывающие железо. Кроме того, трансферрин обладает защитной функцией - предохраняет ткани организма от токсического действия железа. Одна молекула трансферрина связывает два иона трехвалентного железа, а 1 г трансферрина - около 1,25 мг железа, исходя из чего можно определить общее количество железа, которое может связать сывороточный трансферрин. Оно приближается к величине общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

В диагностике дефицита железа используют расчетную величину - процент насыщения трансферрина железом (то есть отношение концентрации сывороточного железа к максимальной железосвязывающей способности трансферрина сыворотки, выраженное в процентах). В норме процент насыщения трансферрина железом составляет около 30%, при недостаточном поступлении железа в организм этот показатель снижается.

Определение уровня трансферрина используют главным образом в дифференциальной диагностике железодефицитных анемий (ЖДА), характеризующихся снижением содержания сывороточного железа, ростом уровня трансферрина и соответственно снижением процента насыщения трансферрина железом. Содержание трансферрина у женщин на 10% выше, чем у мужчин. В III триместре беременности концентрация трансферрина в сыворотке крови может повыситься на 50%. Концентрация этого белка

снижается у пожилых людей. При воспалении трансферрин проявляется как негативный белок острой фазы (его концентрация при острофазном ответе на воспаление уменьшается).

Лактоферрин, также железосвязывающий белок, обнаружен во многих биологических жидкостях: молоке, слезах, желчи, синовиальной жидкости, панкреатическом соке и секрете тонкого кишечника. Кроме того, он находится в специфических вторичных гранулах нейтрофильных лейкоцитов, образуясь в клетках миелоидного ряда со стадии промиелоцита. Подобно трансферрину, лактоферрин способен связывать два атома железа. Он состоит из одной полипептидной цепочки, молекулярный вес приблизительно равен 80 000. В физиологических условиях этот железосвязывающий белок насыщен железом до 20%, в ничтожных количествах он содержится в плазме крови, освобождаясь в нее из нейтрофильных лейкоцитов. Несмотря на схожесть лактоферрина и трансферрина, эти железосвязывающие белки отличаются друг от друга по антигенным свойствам, составу аминокислот, белков и углеводов.

Железо запаса - белковые соединения ферритин и гемосидерин с преимущественным отложением в печени, селезенке и мышцах. Задействуется при недостатке клеточного железа. Наибольшее количество железа (за вычетом крови) содержится в следующих органах: селезенка (336 мкг/г), легкие (319 мкг/г), печень (195 мкг/г), мышцы (до 27,9%, в виде миоглобина 21,9%, ферритина 6,91%), печень (7,8%, ферритин, гемосидерин). *Ферритин* и *гемосидерин* являются основными соединениями, содержащими запасы железа в клетке. Они находятся главным образом в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга. Приблизительно 1/3 резервного железа организма человека, преимущественно в виде ферритина, падает на долю печени. Большая часть железа печени находится в комплексе с белком ферритином или гемосидерином (примерно 80%), 5% ассоциировано с трансферрином, 2% - с гемом, а оставшаяся часть находится в лабильном пуле железа. Запасы железа

могут быть при необходимости мобилизованы для нужд организма и предохраняют его от токсичного действия свободно циркулирующего железа. Ферритин - гидрофильная молекула, состоящая из 24 субъединиц, формирующих полую сферу. Внутри этой сферы может разместиться до 4500 атомов железа. Синтез ферритина индуцируется при высоком уровне внутриклеточного железа и подавляется при нехватке железа. Эта регуляция опосредуется системой железозащитный элемент (IRE) - железорегуляторный белок (IRP). Синтез ферритина также регулируется цитокинами, такими как интерферон- γ , интерлейкин-1 и -6 (ИЛ-1 и ИЛ-6).

Дегградация ферритина и, следовательно, высвобождение железа помогают мобилизовать железо для нужд клетки. В процесс дегградации вовлечены протеосомный и лизосомный аппараты клетки.

Гемосидерин - нерастворимая в воде молекула, присутствующая в лизосомах. Железо, хранящееся в комплексе с гемосидерином, гораздо менее доступно и менее эффективно в продукции свободных радикалов, чем в комплексе с ферритином.

Существует лабильный пул железа - от 80 до 90 мг: железо, покидающее плазму крови, проходящее в интерстициальное пространство, в межклеточные промежутки, где оно может связываться с клеточной мембраной, а может возвращаться обратно в плазму крови. Его существование было установлено в экспериментах с радиоактивными изотопами железа. Полагают, что данный пул железа сосредоточен в лимфатической системе или депонируется в цитоплазме клеток вне комплекса с ферритином (табл. 1).

Метаболизм железа в норме представляет замкнутую систему и является одним из самых высокоорганизованных процессов, при котором практически все железо, высвобождающееся при распаде гемоглобина и других железосодержащих белков, вновь утилизируется (рис. 12). Именно поэтому, несмотря на то что ежедневно абсорбируется и выводится лишь очень малое

количество железа, его метаболизм в организме очень динамичный (Aisen, 1992; Worwood, 1982).

Таблица 1. Типы, концентрация и общее количество железа в организме

Тип железа	Концентрация, мг Fe/кг	
	Женщины	Мужчины
Функциональное железо		
Гемоглобин	31	28
Миоглобин	5	4
Гемовые ферменты	1	1
Негемовые ферменты	1	1
Транспортное железо		
Трансферрин	<1 (0,2)	<1 (0,2)
Железо запаса		
Ферритин	8	4
Гемосидерин	4	2
Общее количество	50	40

Обмен железа в организме можно разделить на пять этапов (фаз):

- 1) всасывание в желудочно-кишечный тракт;
- 2) транспорт в ткани;
- 3) утилизация тканями;
- 4) депонирование;
- 5) экскреция и потеря железа.

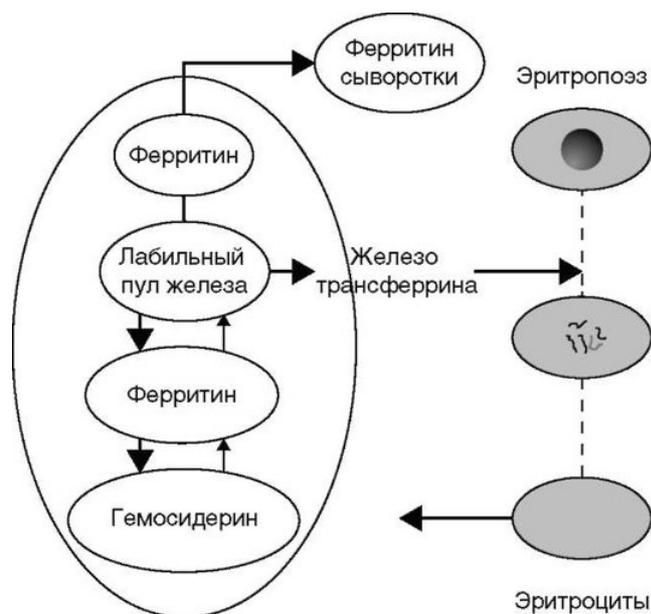


Рис. 12. Обмен железа в организме

Фаза 1 - всасывание в желудочно-кишечный тракт. Железо всасывается как в виде гема, так и в негемовой форме с помощью ворсинок верхней части

тонкого кишечника. Сбалансированная ежедневная диета содержит около 5-10 мг железа (гемового и негемового), но всасывается лишь 1-2 мг. В желудке происходит ионизация железа путем комплексования с биокомпонентами желудочного сока. Железо поступает в дуоденум и проксимальный отдел тощей кишки, где всасывается не более 1-2 мг железа в сутки (зависит от обеспеченности организма железом).

Для метаболизма железа наиболее важны клетки, находящиеся в эпителиальном слое дуоденального отдела кишечника, - энтероциты, которые являются высокоспециализированными клетками, координирующими абсорбцию и транспорт железа ворсинками. Поддержание баланса железа связано с жизненным циклом энтероцита, начинающегося с родоначальных молодых клеток, находящихся в крипте и преобразующихся в зрелые энтероциты на кончиках ворсинок. В энтероцитах происходит программируемый синтез новых необходимых организму белков, ответственных за абсорбцию, хранение и транспорт пищевого железа.

Всасывание регулируется протеинами энтероцитов:

- 1) дуоденальный цитохром В (DcytB) - обладает феррооксидазной активностью, переводит трехвалентное железо в двухвалентное (транспортера ионов двухвалентных металлов DMT-1);
- 2) ферропортин (ferroportin 1, FPN 1; гемовая оксидаза) - продвигает двухвалентное железо к базолатеральной мембране, откуда железо переходит во внутренние эпителиальные клетки, из которых попадает в плазму или соединяется с апоферритином, образуя ферритин, который в последующем теряется организмом вместе со спущенными клетками кишечного эпителия;
- 3) гефестин вместе с ферропортином - участвует в переносе железа через мембрану энтероцита, но при этом окисляет железо в трехвалентное, так как трансферрин присоединяет только трехвалентное железо. Гефестин очень сходен с церулоплазмином, который тоже обладает феррооксидазной активностью и регулирует концентрацию экспортируемого железа из клетки в

плазму (ответствен за насыщение апотрансферрина железом и превращение его в трансферрин);

4) железоответственный элемент (IRE) и железорегуляторный белок (IRP) - при избытке железа IRP не связывается с IRE, снижается синтез рецепторов трансферрина, и железо не проникает в кровь и ткани. При дефиците железа IRP взаимодействует с IRE - повышается экспрессия рецепторов трансферрина в дуоденальной крипте, всасывание железа повышается, но содержание дуоденального ферритина снижается. При высоком содержании железа IRE и транспортер двухвалентных металлов DMT-1 деградируют;

5) гепцидин (антимикробный пептид) - универсальный гуморальный регулятор метаболизма железа (отрицательный регулятор транспорта железа, состоит из 25 аминокислот). При избытке железа его синтез гепатоцитами повышается. При анемии снижается экспрессия гена гепцидина, в результате чего повышается захват железа из макрофагов (быстро) и из кишечника (медленно);

6) фактор высокого Fe (High Fe), название которого теперь известно только в виде аббревиатуры HFE, - трансмембранный белок семейства белков основного комплекса гистосовместимости класса 1 - связывает рецепторы трансферрина с высокой аффинностью, близкой к трансферрину, блокируя возможность соединения трансферрина со своим рецептором, что снижает доставку железа к тканям.

Поступление железа в организм происходит через слизистую оболочку кишечника, где оно адсорбируется из пищи энтероцитами. Процесс обновления кишечных энтероцитов происходит постоянно. Энтероциты перемещаются из складок слизистой оболочки к вершине ворсинок примерно за 24-36 ч и затем постепенно отторгаются в просвет кишечника (суммарное время жизнедеятельности - 48-72 ч). При этом на апикальной мембране расположены транспортные, регуляторные и вспомогательные белки, обеспечивающие адсорбцию, трансформацию и транспорт гема и негемового железа в клетку. Базолатеральная мембрана и пограничная область

энтероцита являются носителями транспортеров и медиаторов перехода железа в кровь с участием ферропортина, трансферриновых рецепторов и HFE, где железо находится в связанном с трансферрином транспортном комплексе. Не экспортированное в плазму железа удаляется из организма при слущивании энтероцитов.

Регуляция адсорбции железа происходит на апикальной и базолатеральной мембранах. При этом апикальная мембрана специализирована для поглощения гема и Fe^{2+} из воды и пищи, а базолатеральная мембрана является медиатором перехода железа во внутренние эпителиальные клетки для дальнейшего его использования организмом. Железо, которое не экспортируется в плазму, теряется при слущивании внутреннего эпителия.

На апикальной поверхности энтероцитов происходит связывание Fe^{3+} из муцина с дуоденальным цитохромом В (DcytB). Дуоденальный цитохром В является ферриредуктазой, восстанавливает Fe^{3+} до Fe^{2+} , что делает возможным перенос железа с участием DMT-1.

Этот транспортер выступает представителем большого семейства белков, осуществляющих транспорт различных двухвалентных ионов металлов, однако его основной функцией является трансмембранный перенос Fe^{2+} . У человека он кодируется геном *SLC11A2*. Уровень экспрессии транспортера DMT-1 в энтероцитах крипт зависит от обеспеченности железом организма в целом. Информация поступает в энтероциты с железотрансферриновым комплексом через базолатеральную мембрану путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Происходит программирование уровня активности энтероцита в части его способности к поглощению железа. Эта программа сохраняется в течение всего периода жизнедеятельности клетки. Возможно, на базолатеральной мембране клетки существуют рецепторы нагруженного железом и свободного от металла трансферрина, которые регулируют вход и выход трансферрина соответственно. Из-за снижения содержания внутриклеточного железа дифференцирующиеся энтероциты, мигрирующие к вершине ворсинок, начинают вырабатывать повышенное

количество DMT-1, в результате чего усиливается захват железа. Этот процесс зависит от белка гемохроматоза HFE. Белок гемохроматоза человека кодируется геном *HFE*. Ген *HFE* расположен на коротком плече хромосомы 6, локусе 6p21.3. Белок, кодируемый этим геном, является мембранным белком, который связывается с р₂-микроглобулином. Считается, что этот белок выполняет функции по контролю всасывания железа, регулируя взаимодействие рецептора трансферрина с трансферрином. В норме *HFE* экспрессируется в энтероцитах крипт дуоденума, где он расположен преимущественно интрацеллюлярно и ассоциирован с рецептором трансферрина TfR. Этот комплекс регулирует уровень поглощения железа в кишечнике.

Таким образом, мутация *HFE*-гена нарушает трансферрин-опосредованный захват железа энтероцитами двенадцатиперстной кишки, вследствие чего формируется ложный сигнал о наличии низкого содержания железа в организме. Это приводит к повышенной выработке железосвязывающего белка DMT-1 в ворсинках энтероцитов и, как следствие, к повышенному захвату железа, что грозит гемохроматозом.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что транспорт железа и других двухвалентных ионов металлов посредством DMT-1 является рН-зависимым, но точный механизм регулирующего действия рН неизвестен. Второй путь транспорта железа в кишечнике касается транслокации только Fe³⁺ и протекает при посредничестве ключевого белка мобилферрина (*mobilferrin*). У железодефицитных животных и DMT-1, и мобилферрин сосредоточены на апикальной поверхности микроворсинок. В энтероцитах железо связывается и хранится в виде ферритина, который впоследствии либо используется, либо удаляется в результате слущивания эпителиальных клеток. Квота железа, предназначенная для метаболизма в других тканях, переносится через базолатеральную мембрану энтероцита.

Фаза 2 - транспорт в ткани. Концентрация железа в крови в основном контролируется взаимодействием двух белков - гепцидина и ферропортина,

что дало возможность назвать это взаимодействие осью гепцидин-ферропортин. Это ключевой механизм в регуляции обмена железа. Соотношение этих белков регулирует депонирование и высвобождение железа из клеток. Единственная известная молекулярная мишень воздействия гепцидина - белок ферропортин, служащий трансмембранным каналом, посредством которого осуществляется транспорт железа из плазмы в клетку. При увеличении уровня железа в плазме крови увеличивается и концентрация гепцидина, который снижает всасывание железа из двенадцатиперстной кишки и высвобождение железа из депо.

Транспорт и депонирование железа в организме осуществляется группой белков - сидерофилинов (негемовые гликопротеины: трансферрин плазмы и лактоферрин молока и большинства секретов, где он представлен белковым компонентом гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов). Их объединяет наличие двух участков связывания трехвалентного железа.

К энтероциту подходит трансферрин (р-глобулин). В норме концентрация трансферрина в плазме - 250 мг/дл, что позволяет связать 250-400 мг железа на 100 мл плазмы (каждая молекула трансферрина может нести 1-2 иона железа). Это общая железо-связывающая способность сыворотки. Таким образом железо попадает в циркулирующую кровь (сывороточное железо), а затем в органы депонирования (печень, селезенку). В дальнейшем оно возвращается обратно в циркуляцию в виде апотрансферрина (одноцепочечный белок - 700 аминокислот - связывающийся с железом). В норме трансферрин насыщен железом на 25-40% (на 1/3 своей железосвязывающей способности).

Фаза 3 - утилизация тканями. Всего в организме человека 3-5 г железа, которое распределяется следующим образом: гемоглобин (хромопротеид) содержит 65% всего железа организма; депонированные формы железа (ферритин, гемосидерин) - около 25% (15-30%); миоглобин - 3,5%; тканевые ферменты - до 0,5%; при этом сывороточное железо - около 0,1%.

Фаза 4 - депонирование. Ферритин - лабильный пул [растворимая нетоксичная форма в белковой оболочке (апоферритин), в цитозоле практически всех клеток организма, период полужизни - около 60 ч]. Легкодоступный резерв для синтеза железосодержащих соединений. Основная масса ферритина содержится в костном мозге и ретикулоцитах, молекула ферритина может поместить до 4500 атомов трехвалентного железа. Ферритин также является белком острофазного воспаления и повышается в организме при инфекционных и неопластических процессах, в том числе при беременности. Содержание 1 мкг/л ферритина в сыворотке соответствует 10 мкг железа в депо. Этот показатель неинформативен при лечении: прием препаратов железа в течение 3 нед или парентеральное введение декстрана железа в течение нескольких дней вызывает повышение ферритина до нормального и высокого.

В печени и селезенке (в лизосомах в основном макрофагов) железо соединяется с нерастворимыми субстратами, образуя нерастворимую форму депонированного железа гемосидерин (деградированный ферритин), конечный продукт обмена железа, без белковой оболочки.

Лактоферрин, высвобождаясь в процессе дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов, поглощается макрофагами после связывания с железом, присутствующим в инфицированных участках. Лактоферрин связывает избыточное железо в желудочно-кишечном тракте. В женском молоке содержится ненасыщенный лактоферрин, что обеспечивает подавление роста железозависимых микроорганизмов (сальмонеллы, клостридии, бактероиды, эшерихии, стафилококки, микобактерии).

Фаза 5 - экскреция и потеря железа. Осуществляется с потом, мочой, калом, путем слущивания эпителия кишечника, выпадения волос и отрастания ногтей. Общая потеря железа организмом не зависит от пола и равна 1 мг/сут, у менструирующих женщин - 2-3 мг/сут.

В среднем человеческое тело содержит 4 г железа. В нормальном состоянии 1-2 мг железа ежедневно потребляется из пищи дуоденальными

энтероцитами. Железо, абсорбированное энтероцитами, по мере необходимости поступает в плазму крови, где связывается с переносчиком - трансферрином. Если такой необходимости нет, то железо остается в энтероцитах и позже выводится из организма через желудочно-кишечный тракт в составе клеток, отторгнутых по мере износа. Примерно 3 мг железа циркулирует в комплексе с трансферрином. Это железо потребляется многими клетками, в основном посредством TfR1-зависимого рецептор-индуцируемого эндоцитоза. Клетки получают железо из плазмы крови, где в нормальном состоянии большая часть железа находится в комплексе с трансферрином.

Большинство клеток способно получать железо из этого комплекса посредством рецептор-индуцируемого эндоцитоза (рецепторы TfR1 и TfR2). Трансферрин - гликопротеид, содержащийся в большом количестве в плазме крови и с высокой аффинностью связывающий две молекулы Fe^{3+} . При внеклеточном pH $\sim 7,4$ холотрансферрин (*Holo-transferrin TF* - трансферрин, связанный с двумя молекулами железа) способен быстро связываться с TfR1. Эндоцитоз происходит в окаймленных ямках - специальных структурных образованиях на плазматической мембране. Вследствие инвагинации окаймленной ямки внутрь клетки формируется окаймленный пузырек, который быстро превращается в эндоцитозный пузырек. Кислая среда вызывает изменения как в молекуле TfR1, так и в трансферрине, что приводит к диссоциации трехвалентного железа от комплекса. При этом трансферрин остается связанным с рецептором. Далее редуктаза Steap3 восстанавливает Fe^{3+} до Fe^{2+} , которое транспортируется из эндосомы в цитоплазму с помощью белка DMT-1. TfR1 в комплексе с апотрансферрином возвращается на плазматическую мембрану, где может вступать в новый цикл эндоцитоза.

Большая часть этого железа предназначена для развивающихся эритроцитов костного мозга, где оно потребляется со скоростью примерно 22 мг/день и используется для синтеза гемоглобина. Значительная часть железа организма (65-70%) находится в циркулирующих эритроцитах. Старые или

поврежденные красные кровяные клетки удаляются из циркуляции макрофагами ретикулоэндотелиальной системы, где железо высвобождается из гемоглобина и экспортируется обратно в плазму или запасается в комплексе с ферритином. Частично железо поступает из старых эритроцитов: после их фагоцитоза макрофагами железо попадает в фагосомы, откуда рециркулирует обратно в кровяное русло. Железо входит в цитоплазму макрофагов при участии ферро-портина и поддержке феррооксидазной активности церулоплазмينا и гемовой оксидазы. Кроме того, макрофаги имеют в распоряжении белки-транспортеры - DMT-1, интегрин-мобилферриновый [протеин](#) (integrin-mobilferrin protein - IMP) и белки-регуляторы - HFE, другие Fe-регуляторные белки. Схематически данную картину можно представить следующим образом:

- 1) железо в макрофагах освобождается из порфиринового кольца с помощью гемовой оксидазы;
- 2) железо входит в фагосомы макрофагов (в этом процессе участвуют ферропортин и церулоплазмин, обладающий восстановительной способностью);
- 3) железо в эндосомах связывается с белками-транспортерами - DMT-1 и IMP;
- 4) железо передается на апотрансферрин, а затем в эритроцитах феррохелатаза «вставляет» двухвалентное железо в протопорфирин IX для построения гема. Таким образом железо стареющих эритроцитов через ряд последовательных соединений с соответствующими белками возвращается в кровоток, соединяясь с трансферрином.

Кроме поступления железа из кишечника и его высвобождения из стареющих эритроцитов существует альтернативный железотранспортный путь. Трехвалентное железо связывается с муцином, который передает его на интегрин, и далее, после перехода в энтероцит, связывается с мобилферритином. Клетки ретикулоэндотелиальной системы высвобождают в плазму примерно 22 мг железа в день, что компенсирует потребление

клетками костного мозга. Другие клетки потребляют железо из плазмы в небольшом количестве для синтеза железосодержащих белков, таких как гемсодержащие цитохромы и содержащие железосерный кластер белки. Примерно 10-15% железа организма содержится в этих белках. Оставшиеся 20% содержатся в «запасниках», преимущественно в макрофагах и гепатоцитах. Потеря железа организмом происходит за счет слущивания клеток кожи и слизистой, а также при кровопотере.

Системные регуляторы обмена железа. Транспорт железа - строго контролируемый процесс, который может регулироваться в соответствии с потребностями организма. Отдельные клетки поддерживают должный внутриклеточный уровень железа, изменяя активность соответствующих белков на различных уровнях. Помимо такой «внутренней» регуляции клеточный транспорт железа может контролироваться извне системными регуляторами, что наиболее характерно для клеток ретикулоэндотелиальной системы, клеток печени и энтероцитов тонкой кишки. Открытие новых регуляторов метаболизма железа выявило сложность системы поддержания гомеостаза железа, но в то же время помогло улучшить общее понимание работы этой системы.

Гепцидин. Ключевым моментом в понимании регуляции системного гомеостаза железа было открытие регуляторного белка гепцидина. Гепцидин - это белок из 25 аминокислот. Имеет особенную волосоподобную структуру и содержит четыре цистиновых мостика, по строению аналогичен противомикробным белкам.

В 2001 г. Park и соавт. в ходе исследований по изучению антимикробных свойств различных биологических жидкостей человека сообщили о выделении из мочи человека нового пептида, который назвали гепцидином (*hepcidin*). Название нового пептида было получено путем комбинации двух слов: *hepar* (с лат. - «печень» - место синтеза пептида) и *cidin* (с лат. - «уничтожать» - подчеркивает антимикробные свойства белка). Позднее было показано, что синтез гепцидина происходит и в тубулярной

системе почек. Krause и соавт. независимо от Park и соавт. получили похожий пептиод из ультрафильтрата плазмы и назвали его LEAP1 (*liver expressed antimicrobial peptide*). Показана последовательность зрелого белка из 25 аминокислот в отдельном буквенном шифре.

Взаимосвязь между гепцидином и метаболизмом железа впервые была обнаружена С. Pigeon и соавт. в ходе исследований по изучению реакций печени на перегрузку железом. Стимуляция образования матричной РНК гепцидина была обнаружена не только при алиментарной или парентеральной перегрузке железом, но и при введении мышам липополисахарида. Это дало основание считать, что образование гепцидина связано и с метаболизмом железа, и с иммунными реакциями. В более поздних исследованиях было показано, что гепцидин играет ключевую роль в регуляции поглощения железа в кишечнике и рециркуляции железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы. G. Nicolas и соавт. показали, что у мышей, лишенных гена *USF2*, ответственного за синтез гепцидина, развивается гемохроматоз. Ими было сделано заключение, что гепцидин негативно влияет на процессы поглощения железа в кишечнике и тормозит процессы рециркуляции железа из макрофагов. R.E. Fleming и W.S. Sly предположили, что избыточная продукция гепцидина, отмечаемая при инфекциях и воспалении, может быть ответственной за развитие анемии хронических болезней (АХБ). Трансгенные мыши, вырабатывающие сверхдозы гепцидина, умирали вскоре после рождения от тяжелого дефицита железа. Это, по мнению авторов, указывало на то, что гепцидин является отрицательным регулятором трансплацентарного переноса железа к плоду. Weinstein и соавт. продемонстрировали двух пациентов с большими аденомами печени и сопутствующей микроцитарной рефрактерной к железу анемией. Полная резекция опухоли привела к быстрому восстановлению уровня гемоглобина у обоих пациентов. Авторы установили, что причиной развития анемии была избыточная продукция гепцидина опухолевой тканью. Этот небольшой пептид синтезируется гепатоцитами и секретируется в

плазму крови, где ингибирует экспорт железа из различных типов клеток в кровь. Продукция гепцидина понижается в ответ на стимулы, усиливающие экспорт железа из клеток (недостаток железа, высокий уровень эритропоэза), и повышается в состоянии, когда необходимо снизить экспорт железа в системное русло (избыток железа в крови, воспаление).

Гепцидин способен непосредственно взаимодействовать с ферропортином на поверхности клеточной мембраны и индуцировать его вхождение в цитоплазму и последующую деградацию, понижая таким образом скорость экспорта железа из клетки. На данный момент известно четыре регуляторных пути, контролирующих продукцию гепцидина:

- 1) регуляция в ответ на изменение общего уровня железа;
- 2) регуляция в ответ на изменение интенсивности эритропоэза;
- 3) регуляция в ответ на воспаление;
- 4) «обязательный» сигнальный путь (*mandatory signaling pathway*).

Принято считать, что индикатором общего уровня железа в организме является степень насыщения трансферрина железом в плазме крови. Путь передачи этого сигнала на гепцидин ясен не до конца, хотя недавние работы по изучению взаимодействий трансферрина и HFE с TfR1 и TfR2 привели к гипотетической модели, в которой циркулирующее железо, связанное с трансферрином, влияет на формирование комплекса HFE с TfR2 на поверхности гепатоцитов. Этот комплекс способен увеличивать продукцию гепцидина посредством пока не известного внутриклеточного сигнального пути. Рецептор трансферрина второго типа стабилизируется холотрансферрином, что приводит к увеличению количества TfR2 на клеточной мембране при повышении уровня этой формы белка. HFE и трансферрин связываются с рецептором трансферрина первого типа на частично перекрывающихся сайтах и конкурируют за связывание. Увеличение уровня холотрансферрина приводит к вытеснению HFE из комплекса с трансферрином и, как следствие, к перемещению HFE из эндосом, содержащих TfR1, на плазматическую мембрану. Высвобождение

TfR1 из комплекса с HFE приводит к усилению транспорта железа в клетку. HFE, вытесненный из комплекса с TfR1, связывается с рецептором трансферрина второго типа, формируя комплекс, предположительно передающий сигнал на гепцидин.

В случае гипоксии или анемии низкое давление кислорода индуцирует стабилизацию фактора гипоксии HIF-1 α , что приводит к продукции ЭПО почкой. ЭПО усиливает интенсивность эритропоэза и, таким образом, потребность железа костным мозгом. Это приводит к мобилизации железа из запасников и усилению абсорбции энтероцитами посредством понижения уровня гепцидина, несмотря на уровень железа в плазме.

Регуляция в ответ на изменение интенсивности эритропоэза осуществляется посредством фактора, передающего сигналы из костного мозга в гепатоциты на гепцидин. Возможными кандидатами на эту роль ранее считались растворимая форма рецептора трансферрина первого типа и GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15). Однако в 2013 г. была открыта молекула, активно участвующая в регуляции синтеза гепцидина, - эритроферрон. Показано, что он вырабатывается эритрокариоцитами костного мозга. Регуляция синтеза гепцидина осуществляется по принципу обратной связи: чем активнее эритро-поэз и в костном мозге больше эритроидных клеток-предшественников, тем больше вырабатывается эритроферрона, ингибируя синтез гепцидина. Этим обеспечивается высокая доступность железа, необходимого для образования клеток красной крови. Равно и наоборот, малое количество эритроидных клеток-предшественников обеспечивает низкий уровень эритроферрона, что ведет к повышению образования гепцидина, а следовательно, к малой доступности железа для эритропоэза.

Третий путь регуляции экспрессии гепцидина контролируется воспалением. Этот путь индуцируется преимущественно ИЛ-6, вследствие чего активируется Jak/Stat - путь передачи сигнала в ядро и осуществляется регуляция экспрессии гена гепцидина. Недавние исследования показали, что регуляция гепцидина при изменении общего уровня железа и интенсивности

эритропоэза зависит от активности дополнительного пути, который контролируется белком HJV (гемоувелином). Предположительно гемоувелин поддерживает передачу сигнала посредством BMP/Smad - пути сигнальной трансдукции. Мутации HJV приводят к нарушению обоих путей сигнализации. При исследовании промоторной области гена гепцидина были найдены сайты связывания различных транскрипционных факторов, таких как C/EBP α , HNF4 α , USF, p53, роль которых в регуляции экспрессии гепцидина не до конца понятна.

Структура гемоглобина. Гемоглобин состоит из белка и железосодержащего гема. В каждую цепь глобина встроена молекула гема; содержащийся в ней атом железа связывает [кислород](#). Переносить [кислород](#) может только двухвалентное железо. Большая часть гемоглобина у взрослых содержит две цепи α -глобина и две β -глобина (по 141 и 146 аминокислот соответственно), которые кодируются генами α -глобиновых кластеров и генами β -глобиновых кластеров, находящихся на различных хромосомах. Ген α -глобина человека локализован на 16-й хромосоме в позиции p13.3-pter. Ген β -глобина человека локализуется на 11-й хромосоме в позиции p15.5. Гены, кодирующие γ -, β - и ϵ -цепи, локализуются на 11-й хромосоме. Последовательная экспрессия различных генов глобина во время онтогенеза приводит к смене преобладающего типа гемоглобина. Так, на момент рождения преобладает синтез не β -, а γ -цепей, которые, соединяясь с α -цепями, образуют фетальный гемоглобин (гемоглобин F).

Гемоглобин - это примерно 95% белков эритроцитов. Молекула гемоглобина представляет собой тетрамер, состоящий из двух гомологичных димеров. Гемоглобин нормального человека содержит три компонента. На долю гемоглобина A1 приходится 90% всего гемоглобина, в то время как гемоглобин A2 составляет 2,5%, гемоглобин A3 - 7,5%. Конфигурация как отдельных цепей, так и молекулы в целом может меняться, приводя к образованию форм гемоглобина с различным сродством к кислороду.

Время жизни эритроцитов составляет около 120 дней. К концу этого периода они стареют и затем разрушаются фагоцитирующими макрофагами печени, селезенки, костного мозга. Гемоглобин расщепляется на гем и глобин. Глобин распадается на составляющие его аминокислоты, которые поступают в общий фонд свободных аминокислот печени и используются в соответствии с потребностями. От гема отщепляется железо, а остающиеся пиррольные кольца образуют зеленый пигмент биливердин, который превращается в билирубин - желтый пигмент, входящий в состав желчи.

Глава 2. АНЕМИИ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ. КЛАССИФИКАЦИИ

Анемия - это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и в большинстве случаев эритроцитов в единице объема периферической крови вследствие нарушения образования эритроцитов или их повышенного расхода.

Нарушения эритроцитарного равновесия в сторону уменьшения или увеличения количества циркулирующих эритроцитов называются анемиями и полицитемиями. В функциональном отношении анемии более правильно определять как уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови, так как клинические проявления анемий связаны в основном с нарушением главной функции эритроцитов - переноса O_2 из альвеолярного воздуха в ткани с помощью молекул гемоглобина. С другой стороны, полицитемии лучше характеризуются увеличением показателя гематокрита, то есть увеличением объема эритроцитов в 100 мл крови. Действительно, клинические проявления полицитемии связаны с повышением объема и вязкости крови. Сам термин «анемия» имеет греческое происхождение: *a* - «без», *haima* - «кровь» (бескровие или малокровие).

От анемии отличают гидремию (гиперволемию, гемодиллюцию), обусловленную разжижением крови и увеличением объема плазмы (при беременности, сердечной недостаточности и т.д.). При гидремии наблюдается снижение количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови при полном сохранении их общей массы. Анемия может возникать во все периоды жизни человека. Частота и распространенность различных видов анемий неодинакова. Наиболее распространенной является ЖДА. Так, ЖДА страдают около 15% женщин детородного возраста в развитых странах Европы.

В ряде случаев анемический синдром является ведущим в клинической картине заболевания, в значительной степени определяет его прогноз, в то время как у других пациентов выявляется умеренно выраженная анемия, практически не влияющая на состояние больного.

Основные жалобы и данные физикального осмотра пациента с анемией:

- слабость;
- одышка и сердцебиение при физической нагрузке;
- головокружение, особенно при резком переходе из горизонтального положения тела в вертикальное;
- повышенная утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке;
- тахикардия;
- гипотония;
- систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
- бледность кожных покровов, видимых слизистых и т.д.

Сочетание этих объективных и субъективных признаков анемии называется анемическим синдромом.

Он характерен для всех видов анемий, независимо от их патогенеза, этиологии.

Клинические проявления зависят от выраженности и скорости развития анемии. Как правило, при гемоглобине <70 г/л появляются признаки тканевой гипоксии (утомляемость, головная боль, одышка, головокружение, стенокардия). При тяжелой анемии отмечаются бледность и компенсаторная тахикардия. Однако даже тяжелая анемия может хорошо переноситься, если она развивается постепенно.

Классификации анемий. Общепринятой единой классификации анемий в настоящее время нет.

Критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для диагностики анемий:

- у мужчин число эритроцитов <4,0 млн/мкл, гемоглобин <130 г/л, гематокрит <39%;
- у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, гемоглобин <120 г/л, гематокрит <36%;
- у беременных гемоглобин <110 г/л, гематокрит <33%.

В 1929 г. М. Wintrobe предложил морфологическую классификацию, в дальнейшем модернизированную с учетом параметров, выдаваемых гематологическими анализаторами.

Обычно при диагностическом обследовании учитывают разделение анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные, поскольку от объема эритроцитов зависит концентрация гемоглобина (МСН). При этом диагноз «гипохромная анемия» обычно ставится при МСН <26 пг, а «гиперхромная анемия» - при МСН >32 пг (рис. 13).

Модифицированная схема разделения анемий с учетом эритроцитарных индексов



Рис. 13. Классификация анемий по объему и степени гипохромии

Для оценки тяжести заболевания используют показатели, представленные в табл. 2.

Таблица 2. Критерии анемии ВОЗ и Национального онкологического института (NCI) США

Степень анемии	Критерии ВОЗ, гемоглобин, г/дл	Критерии NCI США, гемоглобин, г/дл
0 - норма	>11	>11
1 - легкая	9,5-10,9	10,0 - норма
2 - умеренная	8,0-9,4	8,0-10,0
3 - выраженная	6,5-7,9	6,5-7,9
4 - угрожающая жизни	<6,5	<6,5

По патофизиологическому признаку анемии делятся на связанные:

- с недостаточной продукцией эритроцитов и(или) гемоглобина;
- с повышенным разрушением эритроцитов.

Существует классификация, основанная на общих патогенетических принципах. Согласно этой классификации выделяют семь разновидностей.

1. ЖДА (острая и хроническая постгеморрагические). Это наиболее распространенные патологические состояния, характеризующиеся гипохромией эритроцитов в сочетании с клиническими признаками сидеропении, низким уровнем железа в сыворотке крови и его депо.

2. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов. Это патологические состояния, в основе которых лежат наследственно обусловленные или приобретенные ферментопатии, влекущие за собой нарушение синтеза порфиринов и гема, характеризующиеся микроцитозом и гипохромией эритроцитов на фоне высокого или нормального уровня железа в орга низме пациента.

3. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные, или мегалобластические, анемии). Это большая группа наследственных и приобретенных заболеваний, объединенных общими признаками нарушений эритропоэза, проявляющимися морфологически мегалобластным типом кроветворения. К ним относятся В₁₂-дефицитная, фолиево-дефицитная анемии, которые обусловлены не только недостаточным поступлением и утилизацией указанных витаминов, но и нарушением образования коферментных форм, активности ферментов, участвующих в метаболизме В₁₂ и фолиевой кислоты.

4. Гемолитические анемии (анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов). Это анемические синдромы, врожденные или приобретенные, в основе которых лежит избыточное разрушение эритроцитов, укорочение продолжительности их жизни.

5. Анемии, обусловленные преимущественным нарушением регуляции эритропоэза (ЭПО-зависимые). Это патологические состояния,

характеризующиеся избыточным апоптозом клеток эритроидного ряда в результате нарушения выработки ЭПО или снижения чувствительности к нему.

6. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью. Это разнообразная группа патологических состояний, в основе которых лежит уменьшение плацдарма костномозгового кроветворения в результате развития аплазии, фиброза или клональной пролиферации опухолевых клеток (острые и хронические гемобластозы, метастазы в костный мозг солидных опухолей).

7. Анемии хронических заболеваний. Это многокомпонентная по этиологии анемия, сопровождающая и осложняющая хронические заболевания (злокачественные опухоли, хронические инфекции, аутоиммунные заболевания).

Важным методом, позволяющим оценивать регенеративные возможности костного мозга (эритропоэза) на фоне анемического синдрома, является оценка содержания ретикулоцитов в крови. У здоровых лиц взрослого возраста в норме уровень ретикулоцитов в крови составляет 0,2-1,2%.

Увеличение содержания ретикулоцитов на фоне анемического синдрома позволяет их обозначать *гиперрегенераторными*, а снижение - *гипорегенераторными* (гипопротрофирующими). Анемии с нормальным содержанием ретикулоцитов в крови обозначают как *норморегенераторные*.

Повышение числа ретикулоцитов наблюдается при гемолитических анемиях, особенно в период кризов (иногда - в десятки раз), на фоне лечения В₁₂-дефицитной анемии. В меньшей степени выражен ретикулоцитоз при кровопотерях (30-40%), при лечении ЖДА, у пациентов с талассемией и свинцовой интоксикацией. Необходимо помнить, что крайне редко, но бывает выраженный ретикулоцитоз без признаков гемолиза у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в костный мозг.

Отсутствие соответствующего ретикулоцитоза при анемии указывает на нарушение продукции эритроцитов в костном мозге из-за недостаточности питания, остановки созревания и(или) заболеваний костного мозга.

Снижение уровня ретикулоцитов в периферической крови регистрируется у больных апластической анемией и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Внедрение в последние годы в клиническую практику стандартизации и протокольности обследования и лечения пациентов требует строгого соблюдения практикующими врачами при написании диагноза соответствия Международной классификации заболеваний, травм и причин смерти. Эта классификация весьма обширна, однако она не соответствует современным представлениям об анемиях.

Предложенные разными авторами классификации анемий с практической точки зрения неудобны и предполагают использование сразу нескольких классификаций для определения характера анемического процесса. Для принятия максимально быстрого, клинически значимого решения мы предлагаем разделить анемии на три группы:

- 1) «дефицитные» анемии: связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В₁₂ (иногда фолиевой кислоты);
- 2) анемии хронических заболеваний (сопровождают длительно текущие опухолевые, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания);
- 3) «гематологические» анемии (включая анемии у больных гемобластомами, гемолитические и другие анемии, связанные с нарушением эритропоэтической функции костного мозга).

Такое деление помогает правильно выбрать тактику и место лечения пациента. Больные первой группы обычно являются пациентами врача общей практики, второй - специалиста, лечащего основное заболевание, и третьей - врача-гематолога.

Анемии первой группы - железодефицитная - микроцитарная, гипохромная; В₁₂-(фолиево)-дефицитная - макроцитарная, гиперхромная.

Анемии второй и третьей групп (анемии хронических заболеваний и «гематологические» анемии) обычно нормоцитарные, нормохромные.

Естественно, мы понимаем, что очень часто анемию у конкретного пациента нельзя отнести только к одной из групп предлагаемой классификации. Обычно наблюдается сочетание черт двух, а иногда и трех групп.

Эта классификация легла в основу монографии, поскольку, на наш взгляд, позволяет упорядочить представление о проблеме. Последующие разделы книги соответствуют пунктам классификации.

Глава 3. «ДЕФИЦИТНЫЕ» АНЕМИИ

Железодефицитные анемии

Распространенность. Этиология. Классификации

Значительную часть всех анемий составляют железодефицитные анемии. Исследования Института терапии Российской академии медицинских наук выявили ЖДА у 30% детей и у каждой третьей женщины в возрасте старше 25 лет. Среди студентов высших учебных заведений Москвы ЖДА встречалась у 10,6% девушек и 3,06% юношей (2008). По данным работников военкоматов, анемия в той или иной степени сегодня встречается у каждого третьего призывника. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ (2005), ЖДА болеет 41,7% общего числа беременных.

ЖДА - это патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина в результате нарушения его синтеза вследствие дефицита железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или патологических потерь, а также физиологических состояний и проявляющееся признаками анемии и сидеропении.

Л.И. Идельсон (1981) предлагает делить ЖДА на пять подгрупп:

- 1) хронические постгеморрагические ЖДА;
- 2) ЖДА, связанные с недостаточным исходным уровнем железа (у новорожденных и детей младшего возраста);
- 3) ЖДА, связанные с повышением потребности в железе (без кровопотери);
- 4) ЖДА, связанные с нарушением всасывания железа и поступления его с пищей;
- 5) ЖДА, связанные с нарушением транспорта железа.

Различают три стадии дефицита железа:

- 1) предлатентная;
- 2) латентная;
- 3) манифестная.

Предлатентный дефицит железа характеризуется снижением запасов микроэлемента, но без уменьшения расходования железа на эритропоэз. *Латентный* дефицит железа - полное истощение запасов микроэлемента в депо, однако признаков развития анемии еще нет. *Манифестный* дефицит железа, или ЖДА, возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза (рис. 14).

Причиной хронических постгеморрагических ЖДА часто являются меноррагии различного генеза, гиперполименорея (*menses* более 5 дней, особенно при появлении первых менструаций до 15 лет, при цикле менее 26 дней, наличии сгустков крови более суток), нарушение гемостаза, аборт, роды, миома матки, аденомиоз, внутриматочные контрацептивы, злокачественные опухоли (особенно желудочно-кишечного тракта), кровоточащие геморроидальные узлы. Генез патологической кровопотери при подслизистой миоме матки связан прежде всего с ростом и локализацией миоматозных узлов, увеличением менструирующей поверхности, а также особенностями строения сосудов, кровоснабжающих подслизистые узлы (в этих сосудах утрачена адвентициальная оболочка, что повышает их проницаемость). Причины возникновения патологической менструальной кровопотери при аденомиозе определяются прежде всего поражением мышечного слоя матки.

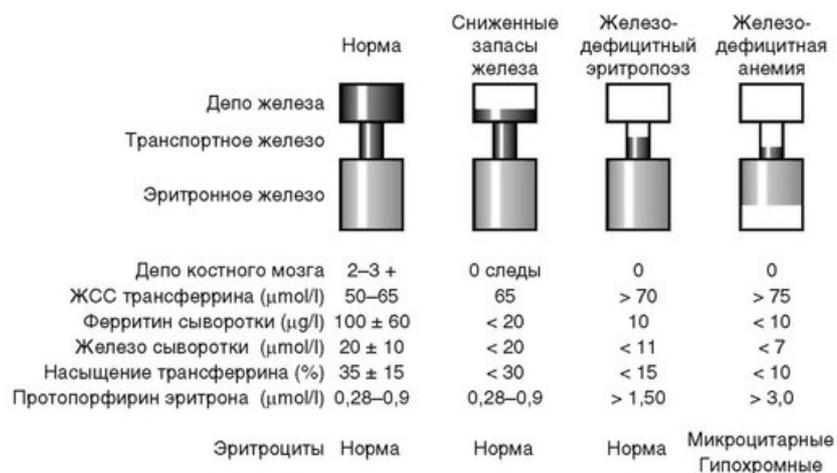


Рис. 14. Стадии дефицита железа

При выявлении хронической кровопотери из желудочно-кишечного тракта проводится тщательное обследование пищеварительного тракта сверху донизу с исключением заболеваний ротовой полости, пищевода, желудка, кишечника, глистной инвазии анкилостомой. У взрослых мужчин, женщин после менопаузы основной причиной железодефицита являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые могут спровоцировать язвенная болезнь, диафрагмальная грыжа, опухоли, дивертикулы и полипоз толстой кишки, геморрой, гастриты (алкогольные или вследствие лечения салицилатами, стероидами, индометацином, антикоагулянтами). У детей кровотечения из желудочно-кишечного тракта также могут играть роль в развитии дефицита железа, особенно при анафилактических реакциях на свежее молоко, гельминтозах и протозоонозах кишечника. Нарушения в системе гемостаза могут привести к кровотечениям из желудочно-кишечного тракта.

ЖДА, связанные с повышенной потребностью в железе, - это беременность, лактация, период полового созревания и интенсивного роста, воспалительные заболевания, интенсивные занятия спортом, лечение витамином В₁₂ у больных с В₁₂-дефицитной анемией.

ЖДА, связанные с нарушением поступления железа (алиментарная, нутритивная), развиваются при неполноценном питании с преобладанием мучных и молочных продуктов. При сборе анамнеза необходимо учитывать особенности питания (вегетарианство, соблюдение постов, диеты). Некоторые вещества, присутствующие в рыбе и мясе, увеличивают биодоступность негемового железа. Таким образом, мясо одновременно является источником гемового железа и усиливает всасывание негемового железа. Имеет значение и сниженное содержание микроэлементов (меди, марганца, кобальта) в воде и пище.

Нарушение всасывания железа бывает одной из причин его недостатка. У некоторых больных нарушенная абсорбция железа в кишечнике может маскироваться общими синдромами, такими как стеаторея, спру, целиакия

или диффузный энтерит. Недостаточность железа часто возникает после резекции кишечника, желудка, гастроэнтеростомии. Атрофический гастрит и сопутствующая ахлоргидрия также могут уменьшать всасывание железа. Плохой абсорбции железа могут способствовать снижение продукции соляной кислоты, уменьшение времени, необходимого для всасывания железа.

ЖДА, связанные с нарушением транспорта железа: врожденное отсутствие трансферрина, наличие антител к трансферрину, снижение содержания трансферрина за счет общего дефицита белка.

Клиническая картина

Клиническая картина ЖДА складывается из общих симптомов анемии, обусловленных гемической гипоксией, и признаков тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром). Общеанемический синдром: слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головные боли (чаще в вечернее время), одышка при физической нагрузке, ощущение сердцебиения, синкопальные состояния, мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне артериального давления, часто наблюдается умеренное повышение температуры, нередко сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервность, конфликтность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. Выраженность жалоб зависит от адаптации к анемии. Лучшей адаптации способствует медленный темп анемизации.

Сидеропенический синдром обусловлен дефицитом ряда ферментов (цитохромы, пероксидазы, сукцинатдегидрогеназы и др.), в состав которых входит железо. Дефицит этих ферментов, возникающий при ЖДА, способствует развитию следующих многочисленных симптомов:

1) изменение кожи и ее придатков (сухость, шелушение, легкое образование трещин, бледность). Волосы тусклые, ломкие, секутся, рано седеют, усиленно выпадают. Изменения ногтей: истончение, ломкость, поперечная исчерченность, иногда ложкообразная вогнутость (койлонихия);

- 2) изменения слизистых оболочек (глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта, ангулярный стоматит);
- 3) изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, атрофия слизистой пищевода, дисфагия). Затруднение глотания сухой и твердой пищи;
- 4) мышечная система. Нарушение синтеза миоглобина приводит к развитию миастении (вследствие ослабления сфинктеров появляются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле, иногда ночное недержание мочи у девочек). Следствием миастении могут быть невынашивание беременности, осложнения в процессе беременности и родов (снижение сократительной способности миометрия). Мышечная слабость может быть связана и с дефицитом железосодержащего фермента - аглицерофосфатоксидазы;
- 5) пристрастие к необычным запахам;
- 6) извращение вкуса. Наиболее часто у детей и подростков. Выражается в стремлении есть что-либо малосъедобное;
- 7) сидеропеническая миокардиодистрофия, склонность к тахикардии, гипотонии;
- 8) нарушения в иммунной системе (снижение уровня лизоцима, В-лизинов, комплемента, некоторых иммуноглобулинов, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, что способствует высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА и появлению вторичного иммунодефицита комбинированного характера) (ВОЗ, 2001).

Диагностика

Диагностический поиск включает два этапа:

- 1) синдромный (верификация железодефицитного характера анемии - ключевые лабораторные признаки ЖДА);
- 2) нозологический (выявление заболевания, лежащего в основе ЖДА).

ЖДА имеет нижеследующие градации:

- легкая: гемоглобин более 90 г/л;

- средняя степень тяжести: гемоглобин 70-90 г/л;
- тяжелая форма: гемоглобин менее 70 г/л.

Обязательные критерии ЖДА

1. Морфологический субстрат ЖДА:

- снижение гемоглобина - основной критерий тяжести заболевания (Hb артериальной или венозной крови на 10-20% выше капиллярной крови);
- средний объем эритроцитов (MCV) - менее 80 фл (мкм³);
- среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) - менее 24 пг;
- средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) - ниже 33 г/дл.

Число эритроцитов в 1 мл (RBC) не является обязательным компонентом (рис. 15, см. цветную вклейку).

2. Содержание сывороточного железа - 1230 ммоль/л.

3. Определение общей Fe-связывающей способности (резервная, не заполненная железом емкость транспортного белка - трансферрина):

- общая Fe-связывающая способность - более 63 мкмоль/л;
- латентная Fe-связывающая способность - более 47 мкмоль/л;
- содержание трансферрина - ниже 2 г/л;
- коэффициент насыщения трансферрина железом - менее 15%.

4. Содержание сывороточного ферритина - менее 15 мкг/л.

При оценке результатов определения содержания железа в сыворотке необходимо учитывать следующее: исследование должно проводиться до начала лечения препаратами железа. Если препараты железа были назначены, то исследование может проводиться не ранее чем через 7 дней после их отмены. Перед менструацией и во время нее, в первые недели беременности, при приеме оральных контрацептивов, при гепатитах и циррозах печени уровень сывороточного железа повышается.

Дифференциальный диагноз ЖДА следует проводить с сидеробластными анемиями, связанными с нарушением синтеза гема, гемоглобинопатиями (чаще всего с талассемией) и с анемией хронических заболеваний.

Лечение

При коррекции анемии железодефицитного генеза необходимо учитывать следующие положения:

- невозможно устранить ЖДА без препаратов железа;
- при ЖДА не следует прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний;
- ЖДА обычно следует лечить препаратами железа для приема внутрь, однако показания для применения препаратов железа для парентерального введения расширяются.

Основное лечение ЖДА направлено на устранение причины анемии (если это возможно; например, оперативное лечение опухоли желудка, кишечника, лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.). При невозможности устранения причины анемии основное значение приобретает патогенетическая терапия железосодержащими лекарственными препаратами. При наличии ЖДА, как было сказано, невозможно осуществить коррекцию гемоглобина диетой, но тем не менее следует наряду с препаратами железа употреблять в пищу продукты, содержащие железо. Однако необходимо иметь в виду как содержание железа в 100 г продукта, так и степень всасываемости железа из различных продуктов. Так, например, железо, содержащееся в мясе в виде гема, всасывается на 40-50%, в то время как из растительных продуктов, овощей, фруктов всасывается всего 3-5% содержащегося в них железа.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется большое количество препаратов железа для приема внутрь в виде различных солей железа либо железосодержащих комплексов. Препараты различаются количеством содержащихся в них солей железа, наличием дополнительных компонентов (аскорбиновая и янтарная кислоты, витамины, [фруктоза](#) и др.), лекарственными формами (таблетки, драже, сиропы, растворы) и стоимостью. В клинической практике лекарственные препараты железа применяются внутрь или парентерально. Путь введения препарата у больных ЖДА определяется конкретной клинической ситуацией. По современным

представлениям, препараты железа для приема внутрь показаны в основном молодым женщинам с повышенными ежемесячными потерями железа. У других пациентов более целесообразно применять препараты для парентерального введения.

Основными требованиями к препаратам железа являются эффективность в лечении ЖДА, низкая токсичность, безопасность, а в педиатрической практике еще и наличие лекарственных форм для приема детьми различного возраста.

На фоне парентерального лечения препаратами железа, особенно при внутривенном применении, иногда возникают аллергические реакции в виде крапивницы, лихорадки, редко - анафилактического шока. Кроме того, при внутримышечном введении препаратов железа может возникать потемнение кожи в местах инъекций, инфильтраты, абсцессы. Внутримышечное введение вследствие этого используется редко. При внутривенном введении возможно развитие флебитов.

Лечение ЖДА осуществляется в несколько этапов:

- I этап - до нормализации уровня гемоглобина;
- II этап - насыщение запасов железа до нормализации уровня сывороточного железа и(или) ферритина сыворотки;
- III этап - поддерживающая терапия (например, при меноррагиях).

Основными показаниями для парентерального введения препаратов железа являются заболевания кишечника с нарушением всасывания (различные энтериты, синдром недостаточности всасывания); резекция тонкой кишки; резекция желудка по Бильрот II с формированием «слепой петли»; эрозивно-язвенные процессы в желудке (обострение язвенной болезни и др.); непереносимость препаратов железа для приема внутрь. Весьма многообещающим выглядит применение парентеральных препаратов железа, способных за одну инъекцию компенсировать дефицит железа на долгое время [железа (III) гидроксид оли-гоизомальтозат (Монофер[®]), железа карбоксималь-тозат (Феринжект[®])].

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия развивается в результате острой кровопотери. Если в течение 1-2 ч кровопотеря составляет не менее 30% первоначального циркулирующего объема крови, то кровопотеря считается массивной. При массивной кровопотере развивается гиповолемия с последующей гипоксемией и гипоксией, гипотония с развитием метаболического ацидоза и происходит активация системы гемостаза с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. На массивную острую кровопотерю организм отвечает гемодилуцией, которая приводит к улучшению текучести крови, мобилизацией из депо эритроцитов (рис. 16, см. цветную вклейку), резким сокращением потребности в кислороде (сокращение мышечной активности), увеличением частоты дыхания, сократимости миокарда, ударного объема; централизацией кровообращения с «первоочередной» доставкой кислорода в жизненно важные органы: сердце, головной мозг, печень, почки.

При острой кровопотере происходят изменения в сосудисто-тромбоцитарном, плазменном звене гемостаза и в системе фибринолиза. Нарушение равновесия в этих системах чревато развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Если падение артериального давления, вызванное острой массивной кровопотерей, не будет купировано, то это может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Степень нарушения гемокоагуляции прямо пропорциональна объему утраченной крови и скорости ее истечения. При кровопотере 5-15% объема циркулирующей крови изменения в гемостазе носят обратимый характер. При 45-50% кровопотери развивается острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При этом происходит снижение количества тромбоцитов, развивается коагулопатия потребления, отмечается угнетение естественных антикоагулянтов, в кровяном русле появляются

продукты деградации фибрина, нарушается микроциркуляция и реологические свойства крови, развивается полиорганная недостаточность.

Клиническая картина

При массивной острой кровопотере регистрируются признаки шока: спадение периферических вен (симптом пустых сосудов), стойкое снижение артериального давления, уменьшение почасового диуреза, выраженная бледность конъюнктив. Кроме того, массивная кровопотеря может сопровождаться одышкой, тахикардией. Отмечается снижение секреторной (сухость во рту) и моторной (уменьшение перистальтики кишечника) функции желудочно-кишечного тракта; уменьшение мочеотделения, сосуды кожи и мускулатуры находятся в спавшемся состоянии (периферическая вазоконстрикция).

Лечение

Современные методы восполнения кровопотери и лечения анемии при острой кровопотере многочисленны. Возмещение кровопотери осуществляется донорскими компонентами крови и альтернативными средствами. При лечении острой массивной кровопотери необходимо восстановление нормоволемии и органного кровотока, восполнение уровня плазменных факторов свертывания, эритроцитов и тромбоцитов (при необходимости). Трансфузиологическое пособие осуществляют с учетом оценки степени тяжести кровопотери.

V₁₂- (фолиево)-дефицитные анемии (анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК, или межобластные анемии)

Мегалобластные анемии - форма малокровия, вызванного нарушением синтеза ДНК в эритроидных клетках, характеризующихся мегалобластным типом кроветворения. Представляют большую группу заболеваний. Синтез ДНК нарушается при дефиците цианокобаламина и фолиевой кислоты, при некоторых наследственных заболеваниях, возникающих при нарушении активности ферментов, участвующих в образовании коферментов фолиевой кислоты или утилизации оротовой кислоты (оротовая ацидурия).

Мегалобластные анемии - состояния, которые характеризуются наличием клеток с определенными морфологическими особенностями: крупные, незрелые по внешнему виду ядра, окруженные относительно более зрелой цитоплазмой. С биохимической точки зрения первичным при этих состояниях является нарушение синтеза ДНК: клетки прекращают развиваться в S-фазе клеточного цикла при частичной репликации ДНК, но не могут завершить процесс деления. Синтез РНК остается неповрежденным. В результате этого происходит нарушение дифференцировки ядра. Цитоплазматические компоненты, особенно гемоглобин, синтезируются в повышенном количестве, что способствует расширению площади эритроидных предшественников и появлению гиперхромных эритроцитов крупных размеров (макроцитов) или мегалоцитов. Описанные изменения характерны также для гранулоцитарных предшественников и мегакариоцитов.

Мегалобластную анемию описал в 1849 г. лондонский врач Т. Addison, обозначив ее как пернициозную, или злокачественную. В 1870 г. врач из Лондона S. Fenwick при вскрытии больного с пернициозной анемией обнаружил атрофию слизистой желудка. В 1872 г. врач из Цюриха А. Biermer назвал эту болезнь прогрессирующей пернициозной анемией. В 1880 г. известный немецкий врач, бактериолог и биохимик, один из основоположников иммунологии Р. Ehrlich, обнаружил при этой болезни в костном мозге крупные клетки со своеобразной структурой и назвал их мегалобластами. Еще в начале XX в. эта анемия была одним из наиболее частых заболеваний крови и считалась неизлечимой.

За исследования этого заболевания, методов его лечения было получено пять Нобелевских премий. В 1930 г. W. Castle предположил, что в мясе содержится «внешний фактор», который объединяется с «внутренним фактором», и при этом образуется какое-то гемопоэтическое вещество, которое всасывается и откладывается в печени. В 1934 г. G. Minot, G. Whipple, W. Murphy были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии за новый

метод лечения пернициозной анемии - сырой печенью. В 1948 г. внешний фактор, витамин В₁₂, был выделен двумя группами ученых: одну возглавлял Е. Lester-Smith в Великобритании, другую - К. Folkers в США. В 1964 г. Нобелевской премии была удостоена Dorothy Crowfoot-Hodgkin, которая занималась изучением структуры пенициллина и витамина В₁₂.

Витамин В₁₂ по структуре - корриноид. Эта группа веществ по своему строению близка к порфиринам. Витамин В₁₂ принято называть кобаламином. Кобаламин представляет собой сложную молекулу, состоящую из центрального атома кобальта, связанного с четырьмя пиррольными кольцами и нуклеотидом. Существуют две коферментные формы витамина В₁₂: аденозилкобаламин и метилкобаламин. Основная форма витамина В₁₂ в плазме крови человека - это метилкобаламин.

Витамин В₁₂ содержится только в пище животного происхождения: в печени, почках, мясе, яйцах, молоке, молочных продуктах, сыре. Немного синтезируется в тонком кишечнике. Он не содержится в пище растительного происхождения. У жвачных животных витамин В₁₂ синтезируется в желудке благодаря микроорганизмам, обитателям корнеплодов и бобовых, и присутствует в мышцах и паренхиматозных тканях животных, питающихся этими растениями. Содержание В₁₂ в печени и почках очень высокое - 100 мкг/100 г продукта. В мясе содержится значительно меньше витамина В₁₂ - 0,5-2,0 мкг/100 г. В яйцах и молоке его еще меньше, и, главное, он хуже всасывается из-за прочной связи с белком кобалафилином. Он освобождается в желудке под воздействием протеолитических ферментов и при кулинарной обработке пищи.

После всасывания в воротной вене витамин В₁₂ крови, кобаламин, связывается с транскобаламином II - транспортным белком, который осуществляет целенаправленную доставку кобаламина в ткани-мишени.

Общее содержание витамина В₁₂ в организме взрослого человека составляет 2-5 мг, основной запас находится в печени, его хватает на 3-6 лет. Потери с

мочой и калом витамина В₁₂ составляют 2-5 мкг/сут. Суточная потребность в нем составляет 3-7 мкг.

Коферменты витамина В₁₂ участвуют в синтезе ДНК и необходимы для нормального функционирования системы гемопоза и нервной системы. В плазме в основном присутствует активная форма витамина В₁₂ - метилкобаламин, который требуется для образования тетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в синтезе тимидина.

При дефиците витамина В₁₂ нарушается нормальный метаболизм фолатов и синтез ДНК, в связи с чем пролиферирующие кроветворные клетки теряют способность к нормальному делению и созреванию. В результате в костном мозге возникает мегалобластический тип кроветворения, появляются гигантские клетки миелопоза и мегакариоцитопоза. Недостаточное образование тетрагидрофолата из-за дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты ведет к мегалобластной анемии в результате снижения синтеза нуклеиновых кислот.

Клиническая картина

Классическая клиническая картина В₁₂-дефицитной анемии включает три основных синдрома:

- 1) анемический;
- 2) желудочно-кишечный;
- 3) неврологический.

Заболевание обычно манифестирует у людей 50-60 лет, причем нередко пациенты выглядят старше своего возраста. Более широкое распространение этого вида анемии в Скандинавских странах обусловлено тем, что заболевание чаще возникает у голубоглазых блондинов.

Выделяют три степени тяжести заболевания:

- 1) легкую (гемоглобин выше 90 г/л);
- 2) среднюю (гемоглобин от 70 до 90 г/л);
- 3) тяжелую (гемоглобин ниже 70 г/л).

В большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью, когда у них выявляется анемия средней или тяжелой степени. От появления первых симптомов до постановки диагноза в среднем проходит более года.

Обычно В₁₂-дефицитная анемия дебютирует анемическим синдромом (общая слабость, утомляемость, одышка при привычной физической нагрузке, сердцебиение). В связи с относительно медленным развитием заболевания выраженность анемии по данным лабораторных показателей нередко оказывается большей, чем можно было бы ожидать при анализе клинических данных. Исключение составляют пациенты, у которых нарастание неврологической симптоматики опережает развитие анемического синдрома. В ряде случаев характерное для глоссита жжение языка также появляется раньше, чем проявления анемии. Наблюдаются парестезии. В более тяжелых случаях развивается фуникулярный миелоз, проявляющийся нарушениями чувствительности и походки, при дальнейшем прогрессировании могут возникать расстройства мочеиспускания, нарушения зрения. Жалобы на состояние желудочно-кишечного тракта предъявляют 40-50% больных.

При объективном обследовании выявляются характерная бледность кожи (с лимонно-желтым оттенком), нередко субиктеричность кожи и склер. У ряда пациентов наблюдаются объективные признаки глоссита: алый язык с участками воспаления, сглаженными, реже атрофированными сосочками - так называемый лакированный язык (в настоящее время довольно редко, так же как и глубокая мегалобластная анемия). У 10-20% больных иногда может отмечаться незначительное увеличение печени и селезенки. У большинства пациентов заболевание характеризуется только анемическим синдромом, который чаще всего является единственным проявлением даже при анемии тяжелой степени.

Диагностика основана на данных анамнеза, клинической картине, морфологическом исследовании клеток крови и костного мозга, определении содержания в сыворотке крови витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

Диагностика В₁₂-дефицитной анемии

Характерные изменения гемограммы при V_{12} -дефицитной анемии включают гиперхромную макроцитарную анемию, лейкопению, тромбоцитопению и появление гиперсегментированных нейтрофилов в мазке крови.

При мегалобластных анемиях отмечается преимущественно снижение эритроцитов, в меньшей степени гемоглобина. Гиперхромия проявляется повышением величины гемоглобина более 35 пг или цветового показателя более 1,1. Отмечается также увеличение среднего объема эритроцитов более 100 фл, а нередко более 120 фл. При сочетании V_{12} -дефицитной, ЖДА или анемии хронического воспаления средний объем эритроцитов может оставаться в пределах нормы. Выраженное увеличение количества ретикулоцитов (до 200-300% и более) развивается через 5-8 дней лечения витамином V_{12} и подтверждает диагноз. У многих больных отмечается лейкопения, причем ее выраженность обычно коррелирует со степенью анемии. Иногда снижено количество тромбоцитов.

Продолжительность жизни эритроцитов при V_{12} -дефицитной анемии снижена и составляет в среднем 25-75 дней (в норме 120 дней). В наибольшей степени это обусловлено внутрисосудистым гемолизом вследствие неполноценности самих эритроцитов. Отмечается умеренная гипербилирубинемия, преимущественно за счет непрямого билирубина.

Из биохимических тестов диагностическое значение имеет определение содержания сывороточного витамина V_{12} . В миелограмме при нормальном или повышенном количестве миелокариоцитов отмечаются выраженная гиперплазия эритроидного ростка и мегалобластический тип кроветворения (рис. 17-23, см. цветную вклейку). Указанные изменения миелограммы отмечаются только до начала лечения витамином V_{12} . В аспирате костного мозга, полученного даже после однократной инъекции этого препарата, исчезают мегалобласты, а мегалобластический тип кроветворения сменяется нормобластическим. Крайне важным диагностическим признаком является высокий уровень лактатдегидрогеназы сыворотки крови.

Согласно канонам классической гематологии, основой диагностики В₁₂-дефицитной анемии является исследование костного мозга с обнаружением мегалобластов и гигантских клеток-предшественников гранулоцитопоэза (миелоциты, метамиелоциты). Однако на практике, даже если пациент явно страдает данной формой малокровия, эти клетки обнаруживаются не всегда. Причины этого только предположительные. Возможно, какое-то количество витамина В₁₂ случайно было получено пациентом и, на время изменив гемопоэз, не излечило болезнь в целом. Именно поэтому для диагностики типичного случая В₁₂-дефицитной анемии достаточно анализа периферической крови, где мы увидим гиперхромную макроцитарную анемию (дифференциальная диагностика только с заболеваниями из группы миелодиспластических синдромов!). К этому могут прилагаться гиперсегментированные нейтрофилы (рис. 24, 25, см. цветную вклейку) и иногда метамиелоциты. Если же мы еще увидим умеренную тромбоцитопению, небольшое повышение уровня непрямого билирубина и значительное повышение уровня лак-татдегидрогеназы, можем считать, что диагноз установлен. В подобных ситуациях пункция грудины может оказаться излишним мероприятием.

Важную роль в диагностике играет фиброгастроскопия, которая позволяет подтвердить диагноз «атрофический гастрит» как основную причину дефицита витамина В₁₂ и исключить опухоль желудка

Динамика лабораторных показателей после назначения фолиевой кислоты или цианокобаламина (витамина В₁₂⁺):

- число эритроцитов и уровень гемоглобина значительно увеличиваются за 2 нед и нормализуются между 8-й и 12-й нед лечения в зависимости от выраженности дефицита. Гемоглобин нарастает медленнее, периферическая кровь нормализуется через 1-2 мес от начала терапии;

- содержание ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2-4-й день и становится максимальным на 8-9-й день, к 14-му дню нормализуется. Одновременно повышается количество лейкоцитов и тромбоцитов;

- гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется 10-14 дней от начала лечения;

- в костном мозге мегалобласты исчезают в течение 24-48 ч от дачи препарата, изменения в морфологии ядер гранулоцитов сохраняются еще несколько дней;

- при биохимическом анализе отмечается увеличение мочевой кислоты и холестерина (максимум на пике ретикулоцитоза); уровни билирубина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы нормализуются; может отмечаться резкое падение уровня калия.

Лечение

До внедрения в клиническую практику витамина В₁₂ пернициозная анемия была фатальным заболеванием. В ряде случаев удавалось получить ремиссию с помощью эмпирического подбора продуктов питания, трансфузионной терапии или спленэктомии, однако в последующем заболевание рецидивировало и приводило к летальному исходу, который наступал в среднем через 1-3 года с момента диагностики.

Для профилактики В₁₂-дефицитной анемии следует включать в рацион животный белок (субпродукты, говядина, рыба, сыр, яйца, молоко). При манифестации заболевания необходимо назначение цианокобаламина. В случае глистной инвазии дополнительно следует провести дегельминтизацию.

Для лечения используются два препарата: Оксикобаламин^А и [цианокобаламин](#). В России обычно применяется [цианокобаламин](#), который назначается подкожно или внутримышечно в дозе 200-400 мкг 1 раз в сутки в течение 4-5 нед. У тяжелых пациентов (глубокая анемия) и при развитии фуникулярного миелоза ежедневная доза витамина В₁₂ может быть увеличена до 1000 мкг.

При адекватной терапии отчетливое улучшение самочувствия и нормализация картины костного мозга наступает уже через 2-3 дня лечения, ретикулоцитарный криз (повышение уровня ретикулоцитов в

периферической крови в среднем до 20-30%) развивается через 7-14 дней. Уровень билирубина нормализуется в течение 3-4 нед, уровень лактатдегидрогеназы - через 1-2 нед. Назначение цианоко-баламина приводит к ремиссии у всех больных V_{12} -дефицитной анемией. Неэффективность терапии в течение нескольких недель свидетельствует о неправильной трактовке генеза анемии и требует дообследования для уточнения причины анемического синдрома.

Фолиево-дефицитная анемия

Заболевание относится к группе мегалобластных анемий. Развитие мегалобластного типа кроветворения обусловлено тем, что при дефиците фолиевой кислоты нарушается влияние витамина V_{12} на синтез ДНК.

Дефицит фолиевой кислоты может быть связан с недостаточным употреблением в пищу фолиевой кислоты, с кишечным нарушением ее всасывания, с повышенными потребностями в фолиевой кислоте.

Больные с дефицитом фолиевой кислоты жалуются на общую слабость, головокружение. В отличие от больных с дефицитом витамина V_{12} боль в языке у них бывает редко. Не бывает признаков фуникулярного миелоза.

Для дефицита фолиевой кислоты, так же как для дефицита витамина V_{12} , характерно появление в периферической крови макроцитоза. Повышены средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците. В костном мозге обнаруживаются мегалобласты, как и при дефиците витамина V_{12} . Повышено содержание билирубина за счет непрямого, а также активность лактатдегидрогеназы сыворотки.

Негематологические проявления дефицита фолиевой кислоты при недостатке фолиевой кислоты обусловлены увеличением уровня гомоцистеина. Это увеличение является фактором риска для венозных тромбозов, возможно, за счет влияния избыточного гомоцистеина на эндотелий сосудов. При гетерозиготном носительстве мутации метилтетрагидрофолат-редуктазы также возрастает уровень гомоцистеина, но риск тромбозов меньший.

Для лечения используются препараты фолиевой кислоты.

Глава 4. АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Анемия хронических болезней (АХБ) является второй по распространенности после ЖДА и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных инфекционных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. В отдельную нозологическую единицу АХБ была выделена после публикации G.E. Cartwright, M.M. Wintrobe в 1952 г. Некоторые авторы считают, что название «анемия хронических болезней» не совсем правильное, предлагая заменить его термином «анемия воспаления». Это связано с тем, что этот вид анемии развивается не только при хронических, но и при острых воспалительных заболеваниях. Снижение уровня гемоглобина можно обнаружить уже менее чем через 2 нед, это умеренная анемия с уровнем гемоглобина 90-130 г/л и гематокрита 30-40%. Однако обычно для диагностики АХБ необходимо наличие длительно текущего аутоиммунного, инфекционно-воспалительного или опухолевого заболевания.

АХБ является иммунорегулируемым состоянием. Важнейшие аспекты патогенеза - изменения в гомеостазе железа, угнетение пролиферации эритроидных клеток-предшественников, нарушения продукции ЭПО и продолжительности жизни эритроцитов. Ранее предполагалось существование гормонов, регулирующих гомеостаз железа и обеспечивающих взаимодействие между процессами всасывания, рециклирования и сохранения железа в депо. Открытие гепцидина позволило значительно расширить представления о патогенезе АХБ.

Дефицит гепцидина в организме может приводить к тяжелой перегрузке железом и рассматривается рядом авторов как один из важных патогенетических механизмов гемохроматоза. Продукция гепцидина в печени стимулируется инфекцией и воспалением. В частности, было доказано, что ряд цитокинов (например, ИЛ-6), присущих хроническим заболеваниям, индуцирует синтез гепцидина в печени, а избыточная продукция гепцидина

тормозит всасывание железа в кишечнике и реутилизацию железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы (рис. 26).

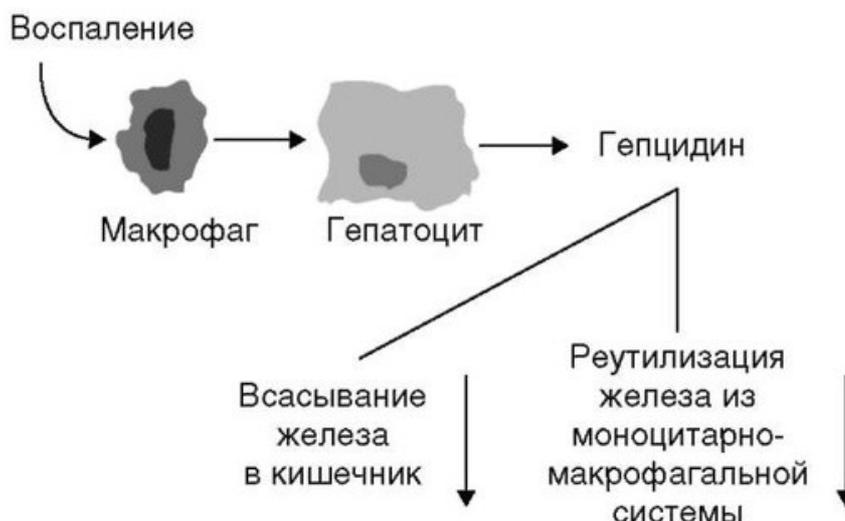


Рис. 26. Роль гепцидина в регуляции гомеостаза при воспалении

Анемия и гипоксия оказывают ингибирующее действие на образование в печени гепцидина и тем самым уменьшают угнетающее действие гепцидина на всасывание железа в кишечнике и реутилизацию железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы.

В настоящее время считается, что образование гепцидина - центральный механизм развития АХБ. Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АХБ является мультифакторной. Ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа, угнетение эритропоэза и неадекватно низкая продукция ЭПО. Достижения в понимании патофизиологии АХБ являются поводом для разработки новых терапевтических подходов. Представляет интерес использование при АХБ препаратов - антагонистов гепцидина, способных восстанавливать нарушенную реутилизацию железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а также гормонов и цитокинов, стимулирующих эритропоэз, в частности применение препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО (ЭСА).

Диагностика

Наиболее важной является дифференциальная диагностика ЖДА и АХБ. В клинической практике достаточно часто встречаются случаи сочетания ЖДА и АХБ, диагностика которых особенно трудна. И при ЖДА, и при АХБ уровни сывороточного железа понижены, что отражает абсолютный дефицит железа при ЖДА и гипоферремию на фоне воспаления при АХБ, связанную с нарушением реутилизации железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Именно поэтому только определение уровня сывороточного железа не может быть положено в основу дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ. Сывороточный ферритин как основной маркер запасов железа в организме является наиболее надежным критерием диагностики дефицита железа. Однако ферритин является одним из острофазовых протеинов, и его концентрация повышается при воспалении, что затрудняет диагностику дефицита железа у пациентов с различными воспалительными и онкологическими заболеваниями (например, на фоне кровотечений у пациентов с раком толстой кишки или язвенным колитом). В этих случаях рекомендуется определение концентрации сывороточного трансферринового рецептора.

Уровень сывороточного трансферринового рецептора повышен при дефиците железа и остается нормальным при АХБ или в случаях анемии смешанного генеза (АХБ + ЖДА). Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов не изменяются при ЖДА и существенно повышены при АХБ. По сравнению с пациентами с АХБ, при анемиях смешанного генеза (АХБ + ЖДА) определяется более высокий уровень микроцитов и существенно ниже уровень гемоглобина. Именно поэтому определение процента гипохромных эритроцитов и уровня гемоглобина в ретикулоцитах, доступное в некоторых современных моделях геманализаторов, является весьма полезным методом выявления железодефицитного эритропоэза у пациентов с АХБ.

Теоретически для дифференциальной диагностики АХБ и ЖДА имеет некоторое значение адекватность продукции ЭПО степени анемии.

Неадекватно низкая степени анемии продукция ЭПО - характерная особенность АХБ. Оценку адекватности продукции ЭПО проводят на основании определения отношения логарифма определяемого (О) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО (определяется в группе пациентов с ЖДА) ($O/P \log \text{ЭПО}$). Продукцию ЭПО считают неадекватно низкой степени анемии при $O/P \log \text{ЭПО} < 0,9$.

Лечение

Рациональность лечения АХБ основывается на двух принципах. Во-первых, анемия является вредной сама по себе, поскольку требует компенсаторного увеличения сердечного выброса для устранения развивающейся гипоксии. Во-вторых, АХБ ассоциируется с ухудшением прогноза сопутствующих заболеваний. У пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе, с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, коррекция анемии с повышением уровня гемоглобина ассоциируется с существенным улучшением качества жизни. Однако стремление к более высокому уровню гемоглобина иногда с АХБ небезопасно и связано с ухудшением прогноза сопутствующих заболеваний.

В тех случаях, когда это возможно, лечение основного заболевания является методом выбора терапии АХБ. Адекватная и эффективная терапия основного заболевания приводит к быстрому повышению уровня гемоглобина. В противном случае используются другие доступные методы коррекции анемии, к которым относятся гемотрансфузии, ферротерапия и эритропоэзстимулирующие средства.

Гемотрансфузии широко используются в клинической практике как быстрый и эффективный метод коррекции анемии. Препараты железа (ферротерапия) для лечения больных с АХБ ранее имели ограниченное применение. Следует помнить, что всасывание железа при АХБ затруднено, поэтому в случае необходимости ферротерапии предпочтение следует отдавать препаратам для внутривенного введения. Практически применение препаратов железа при АХБ было ограничено использованием их у пациентов, получающих ЭСА

(эритропоэтин человека рекомбинантный). Ранее считалось, что лечение препаратами железа может приводить к избыточному образованию высокотоксичных свободных радикалов, которые способны оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов.

Однако в последние годы появились данные, что ферротерапия может быть полезной у больных с АХБ. В частности, ингибируя образование фактора некроза опухоли альфа, препараты железа могут снижать активность заболевания при ревматоидном артрите. А у пациентов с анемией на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и др.) парентеральная ферротерапия приводит к быстрому ответу в виде повышения уровня гемоглобина. Препараты железа следует назначать всем пациентам с АХБ в сочетании с подтвержденным абсолютным дефицитом железа. Ферротерапия абсолютно показана всем пациентам с АХБ, не отвечающим на лечение эритропоэзстимулирующими средствами, вследствие функционального дефицита железа. В данном случае дополнительное железо в первую очередь утилизируется клетками эритрона, что повышает эффективность лечения эритропоэтином. В то же время ферротерапия не рекомендуется пациентам с АХБ, имеющим экстремально высокий уровень сывороточного ферритина. Следует использовать только препараты железа для внутривенного введения.

В настоящее время положительное влияние ЭСА -терапии для коррекции АХБ доказано у пациентов с хроническими заболеваниями почек; пациентов с ревматоидным артритом; пациентов с раком, получающих химиотерапию; пациентов с гепатитом С, получающих противовирусную терапию; пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, получающих лечение. Эффективность ЭСА-терапии составляет примерно 25-40% у больных с миелодис-пластическим синдромом, около 80% - у больных с множественной миеломой и до 95% - у больных с ревматоидным артритом и хроническими заболеваниями почек. Плохой ответ на ЭСА-терапию обычно связан с

высоким уровнем провоспалительных цитокинов и сопутствующим дефицитом железа.

Целевой уровень гемоглобина у пациентов с АХБ, получающих эритропоэзстимулирующие средства, составляет 110 г/л. Стремление к более высокому конечному уровню гемоглобина может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям.

В настоящее время роль коррекции АХБ в клинической практике остается недооцененной. Тогда как своевременное выявление и лечение АХБ приводит к значительному повышению качества жизни пациентов и улучшению исхода хронических заболеваний.

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями

Анемия часто сопровождает злокачественные новообразования. Она является формой АХБ с некоторыми патогенетическими особенностями. Эти особенности заключаются в том, что возможно влияние на эритропоэз самой опухоли, а также химиолучевой терапии. Около 60% пациентов онкологических и онкогематологических клиник развивают анемию.

Патофизиология хронической анемии у больных со злокачественными новообразованиями (АЗН) предполагает интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, что приводит к активации макрофагов и повышенной экспрессии различных цитокинов. Все характерные патофизиологические черты АЗН (уменьшение периода жизни эритроцитов, уменьшенная реутилизация железа костным мозгом, неадекватная продукция ЭПО и супрессия эритроидных предшественников) являются результатом активации иммунной и воспалительной систем злокачественными клетками, и определенные иммунные и воспалительные цитокины могут потенциально способствовать развитию АЗН.

Патогенез

Патогенез АЗН имеет общие черты с патогенезом АХБ. Этими чертами являются укорочение периода жизни эритроцитов; нарушенная утилизация железа костным мозгом; ингибирование эритроидных предшественников

костного мозга и неадекватная продукция ЭПО. Для решения вопроса о целесообразности использования ЭСА в качестве альтернативного способа лечения АЗН понимание патогенеза этого типа анемии имеет решающее значение.

Отличительными чертами АЗН, как и других АХБ, являются низкие уровни сывороточного железа, железосвязывающей способности сыворотки крови, низкое насыщение трансферрина и присутствие адекватных запасов железа, измеренных или по уровню сывороточного ферритина, или по результатам исследования костного мозга (количество специфических гранул в эритроидных клетках-предшественниках).

У пациентов с АХБ существует обратное отношение между уровнем гемоглобина и ферритина, с одной стороны, и маркерами клеточной иммунной активации (интерферон- γ , неоптерин) - с другой, это свидетельствует, что активированные макрофаги могут быть вовлечены в изменение метаболизма железа и развитие АХБ. Количественные и качественные изменения метаболизма железа в активированных макрофагах могут уменьшать доступность железа для клеток эритрона и способствовать развитию АХБ. Метаболизм железа может изменяться не только интерфероном- γ , но также фактором некроза опухоли. Другим цитокином, который может также быть вовлечен в изменения метаболизма железа, является ИЛ-1. Этот цитокин способен увеличивать продукцию ферритина, который может действовать в качестве «ловушки» для железа, которое иначе могло бы быть доступно для эритропоэза.

Другим механизмом, который может вызывать нарушение метаболизма железа при АХБ, является изменение трансферринового рецептора на эритроидных клетках. Эритробласты у пациентов с АХБ имеют сниженные числа трансферринового рецептора, и, кроме того, они имеют более низкое сродство к трансферрину по сравнению с эритробластами от здоровых индивидуумов. В течение инфекции, злокачественных новообразований и иммунологических нарушений ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли

повышают концентрацию белка острой фазы α -1-антитрипсина, который способен ингибировать эритропоэз путем нарушения связывания трансферрина с трансферриновым рецептором и последующее образование (интернализацию) рецептора трансферринового комплекса.

При АЗН или других хронических болезнях вначале нормальные или повышенные уровни ферритина уменьшаются, когда пациентов лечат успешно ЭСА. Поведение уровней сывороточного ферритина во время ранней фазы лечения, кроме того, является прогностическим признаком ответной реакции на ЭСА. Эти наблюдения указывают, что фармакологически высокие дозировки ЭСА способны преодолеть нарушенную мобилизацию железа у некоторых пациентов с АХБ или АЗН.

Другим механизмом, который может способствовать развитию АЗН, является супрессивный эффект цитокинов на эритроидные предшественники. Интерферон- γ , ИЛ-1 и фактор некроза опухоли ингибируют эритропоэз *in vitro* и *in vivo*, и все эти три цитокина подавляют эритропоэз синергически или повышают экспрессию друг друга. *In vitro* эритроидное ингибирование, вызванное интерферонами- β или - γ , может быть отменено добавлением ЭСА к среде. Эти результаты указывают, что терапевтический эффект ЭСА, наблюдаемый у пациентов с АЗН, может быть частично обусловлен преодолением супрессорного эффекта этих цитокинов на эритроидные предшественники.

У пациентов с АЗН эритроидные предшественники реагируют нормально на ЭПО в условиях *in vitro*, но реакция ЭПО на анемию, по-видимому, нарушена, то есть она не соответствует падению уровня гемоглобина. Адекватный анализ ответной реакции ЭПО на данную степень анемии может быть выполнен только в тех случаях, когда измеренные уровни сывороточного ЭПО и величины гематокрита или гемоглобина коррелируют индивидуально у каждого пациента и результат сравнивается с реакцией ЭПО на данную степень «стандартной» анемии (железо-дефицитной или после кровопотери). У таких «стандартных» пациентов с анемией, обусловленной

крово-потерей или дефицитом железа (то есть с нормальной эритропоэтической системой), уровень сывороточного ЭПО является экспоненциальной функцией степени анемии, посредством чего продукция ЭПО повышается с увеличением дефицита гемоглобина. Это положение не соответствует результатам измерений продукции ЭПО у многих пациентов с хронической АЗН.

Часть противоречивых результатов может быть объяснена множественными патогенетическими механизмами, действующими при АЗН. Три главных фактора могут нарушать продукцию ЭПО в этих условиях:

- 1) воспалительный компонент, присущий опухоли;
- 2) повреждение почек, обусловленное развитием опухоли;
- 3) химиопрепараты, используемые при лечении опухоли.

Таким образом, АЗН может быть результатом активации иммунной и воспалительной систем злокачественными клетками, и определенные иммунные и воспалительные цитокины, такие как интерфероны, фактор некроза опухоли и ИЛ-1, могут потенциально содействовать развитию АЗН.

Постулировано три патогенетических механизма в развитии АЗН: они опосредованы цитокинами и ответственны за относительную недостаточность эритропоэза:

- 1) нарушенная утилизация железа костным мозгом;
- 2) супрессия эритроидных предшественников;
- 3) неадекватная продукция ЭПО.

Большинство пациентов с АЗН имеют сниженный уровень ЭПО относительно степени анемии, и введение ЭСА обычно корригирует анемию. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что у пациентов с АЗН назначение ЭСА может не только корригировать относительную недостаточность ЭПО, но и быть эффективно при назначении препарата пациентам с нормальным уровнем ЭПО.

Лечение

Анемия у онкологических пациентов, особенно у тех из них, кто получает миелосупрессивную химиотерапию или радиотерапию, - это обычное клиническое проявление. С анемией связаны такие присущие ей симптомы, как снижение физической и умственной активности, быстрая утомляемость и подавленное настроение, то есть низкое качество жизни. Анемия пациентов со злокачественными новообразованиями часто распознается и лечится плохо. Это связано с целым рядом факторов, включая недостаточную осведомленность врачей относительно современных методов лечения АЗН.

Хотя АЗН может развиваться как результат самого патологического процесса, наиболее часто она возникает ятрогенным путем как следствие химиоили радиотерапии. Анализ опубликованных клинических наблюдений показал, что частота анемии после химиотерапии может составлять до 100% (анемия легкой и умеренной степени) и 80% (анемия средней и тяжелой степени) при длительном (многолетнем) течении заболевания и химиолучевом лечении. Частота АЗН варьирует в зависимости от типа опухоли и режима химиотерапии.

Традиционным и наиболее быстрым методом снятия симптомов анемии при злокачественных новообразованиях является трансфузия эритроцитарной массы. Большинство врачей используют этот метод только при развитии глубокой анемии.

Однако процедура трансфузии довольно неудобна, так как обычно она занимает несколько часов. Она также связана с определенными рисками, такими как вероятность бактериального или вирусного заражения или перегрузка железом; к тому же примерно у 5% пациентов отмечаются побочные реакции, такие как лихорадка, зуд или высыпания. Возможны выраженные реакции вплоть до анафилактического шока. Есть предположение, что гемотрансфузии могут подавлять иммунную систему, что, в свою очередь, может оказывать влияние на течение заболевания и частоту возникновения рецидивов. Более того, неудобством и для врача, и для

пациента является тот факт, что трансфузии дают лишь временный благоприятный эффект.

АЗН приводит к гипоксии и оказывает влияние на жизненно важные органы. Главным проявлением гипоксии у пациентов с АЗН являются одышка, сердцебиение, утомляемость, головокружение, депрессивное состояние, нарушенная познавательная функция, анорексия, тошнота, диспепсия, расстройства сна, менструальные проблемы и потеря либидо. При осмотре кожа, слизистые оболочки полости рта и конъюнктивы бледные.

Физические и ментальные симптомы хронической АЗН переменны. Показанием для лечения препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина пациента с АЗН следует считать уровень гемоглобина меньше 100 г/л, и почти всегда требуется лечение ЭСА, если уровень гемоглобина меньше 80 г/л. Вначале необходимо дифференцировать другие возможные причины анемии. Если число ретикулоцитов повышено, следует иметь в виду гемолитический процесс или острую кровопотерю как возможные причины. Если число ретикулоцитов неадекватно степени анемии (то есть меньше 3-5%), нужно исключить алиментарную недостаточность (железо, витамин В₁₂ или фолаты). Если уровень сывороточного ферритина меньше 100 мкг/л, необходимо исключить дефицит железа.

Поскольку симптомы анемии имеют неблагоприятное влияние на физическую активность, эмоциональное самочувствие и на прогноз болезни, важно, чтобы все пациенты с симптоматической АЗН подвергались лечению. Многие клиницисты полагают, что умеренная анемия безвредна и ее можно оставить без лечения. Это абсолютно неверная точка зрения. Анемия ухудшает прогноз всех без исключения злокачественных новообразований. Кроме того, наличие анемии может способствовать неоангиогенезу, что является важнейшим фактором выживания опухолевых клеток.

Решение относительно лечения АЗН должно быть принято в соответствии с симптомами (включая физическую активность, эмоциональное состояние и

самочувствие каждого индивидуума) и лабораторными данными. Важно также не уменьшать дозы основной химиотерапии, поскольку это влияет на результаты лечения новообразования.

Трансфузии эритроцитов дают в отличие от ЭСА-терапии, немедленный эффект. Они особенно важны для пациентов с анемией, угрожающей жизни. Трансфузии также обязательны для пациентов, резистентных к ЭСА-терапии. Традиционные гомологичные трансфузии крови несут, однако, целый ряд факторов риска. Такие факторы риска, как инфекции вирусными гепатитами В и С, вирусом человеческого иммунодефицита и другими, все еще нельзя полностью устранить. Осложнения также могут возникать вследствие образования антител, которые, по некоторым сообщениям, могут составлять выше 10% у трансфузированных онкологических больных. Имеется и несколько других негативных последствий трансфузий, которые следует рассмотреть до решения способа лечения анемии (табл. 3).

Таблица 3. Преимущества и недостатки трансфузионной терапии у пациентов с анемией злокачественных новообразований

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • Немедленный эффект • Эффективна у пациентов, не реагирующих на ЭСА • Менее дорогая, чем ЭСА-терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • Риск аллергических реакций • Риск инфекций • Иммунная супрессия • Увеличение объема жидкости • Перегрузка железом • Отказ некоторых пациентов от трансфузий • Очень малое влияние на качество жизни • Снабжение донорской кровью ограничено • Уход за трансфузионной системой, требующий времени

Таким образом, преимущества трансфузий ограничены, а недостатки составляют довольно большой список факторов риска. Именно поэтому большим успехом в коррекции или облегчении анемии у пациентов с различными новообразованиями явилась рациональная ЭСА-терапия, имеющая целый ряд преимуществ перед трансфузиями.

ЭПО - гликопротеин, поддерживающий жизнеспособность и пролиферацию кроветворных клеток. Этот гетерогенный гликопротеин состоит из нескольких различных изоформ, образующихся преимущественно путем

гликозилирования. Молекула ЭПО представляет собой связанные между собой четыре α -спирали, которые свернуты в компактную шаровидную структуру.

ЭПО является первым цитокином, который был получен в виде рекомбинантного белка. Полученный с использованием клеток насекомых (с вектором на основе бакуловируса), имел молекулярную массу 23 кДа и сниженное количество углеводных цепочек. В системе *in vitro* биологическая активность данного ЭПО соответствовала нативному, однако в исследованиях *in vivo* была установлена его более низкая биологическая активность. Бактериальная система синтеза рекомбинантного ЭПО не позволила получить гликопротеин, в котором гликозилирование соответствует (или подобно) нативному ЭПО. Препарат, синтезированный в системе клеток *Escherichia coli*, распознавался антителами против ЭПО и имел молекулярную массу, соответствующую дегликозилированному ЭПО.

Наиболее удачными явились исследования F.K. Lin с соавт., которые первыми получили эритропоэтин в культуре клеток линии яичника китайского хомячка. Для этого была использована плаزمиды, которая содержала ген эритропоэтина человека под контролем промотора поздних генов вируса SV40.

Для получения следующего рекомбинантного ЭПО использована линия клеток из почки хомячка, в которые встраивали две плазмиды, одна из которых содержала ген эритропоэтина человека, другая - ген дегидрофолатредуктазы.

Разработка технологии получения ЭПО на основе клеток линии яичника китайского хомячка позволила начать промышленный выпуск лекарственных препаратов на основе рекомбинантных ЭПО. Вопросы о том, какие критерии должны быть положены в основу при определении международных непатентованных названий (МНН) рекомбинантным ЭПО, рассматривались в 1989, 2009 и 2010 гг. международной группой ВОЗ (Consultation on

International Nonproprietary Names), которая ежегодно анализирует данные, связанные с присвоением МНН лекарственным средствам.

Именно поэтому было принято решение о том, что для определения МНН рекомбинантных препаратов эритропоэтина будет использоваться корень - *poetin*, а приставка (префикс) будет определяться в зависимости от того, имеется или нет изменение аминокислотной цепочки. При неизменной аминокислотной последовательности добавляется «э» («е» в английском варианте) - эпоэтин. Для препаратов, которые имеют модифицированную последовательность аминокислот, присоединяется другой префикс (например, [дарбэпоэтин альфа](#)). В настоящее время известны девять видов эпоэтинов (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон, каппа, омега, тета и дзета). К основному наименованию добавляется буква греческого алфавита, которая характеризует особенности гликозилирования, фактически это отражает разработку нового производственного процесса получения рекомбинантного эпоэтина.

Применение препаратов ЭСА является прекрасной альтернативой переливанию крови у пациентов с АЗН, так как препараты весьма эффективны в коррекции симптомов анемии, снижают потребность в трансфузиях и хорошо переносятся. Несмотря на хорошо документированную эффективность ЭСА в повышении уровня гемоглобина и уменьшении необходимости в трансфузиях, этот биопрепарат все же не так часто используется в качестве рутинного средства для лечения пациентов, получающих химиоили радиотерапию. Это может быть частично обусловлено ограничениями ЭСА-терапии, включая субоптимальные ответные реакции и отсутствие адекватных надежных предикторов (предсказателей) ответной реакции. Кроме того, некоторые спорные вопросы еще остается прояснить, такие как оптимальная доза и схема лечения, а также когда следует уменьшать или увеличивать дозу лекарства.

Скорость ответной реакции на ЭСА-терапию у пациентов с АЗН широко варьирует, как показывают опубликованные исследования. Это обусловлено

частично нозологическими и лечебными факторами, но также отражает большие различия в дозе, частоте и способе введения, продолжительности терапии и используемых критериев ответной реакции. Имеется четкий дозозависимый эффект на ЭСА, и большинство исследований пациентов с АЗН использовали дозы в пределах от 300 до 900 МЕ/кг в неделю, то есть выше доз, применяемых у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Более подходящим является подкожное введение ЭСА, как это показано предпочтительной фармакокинетикой с более высокой эффективностью, чем у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Большинство данных применения ЭСА 3 раза/нед показало, что такая схема является более эффективной, чем ежедневные инъекции.

Критерии, используемые для определения ответной реакции на ЭСА, являются решающими факторами в конечной оценке эффективности.

Критерии для ответной реакции на ЭПО.

- полная ответная реакция
 - нормализует величину гематокрита;
- значительная, хотя и неполная, ответная реакция: все критерии
 - отмена необходимости в трансфузиях;
 - повышение гематокрита >6%;
 - достигнутый гематокрит >30%;
- незначительная ответная реакция: любой из критериев
 - уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50%;
 - повышение гематокрита >6%, но гематокрит <30%;
 - достигнутый гематокрит >30%, но повышение гематокрита <6%.

Препараты ЭСА, предложенные в качестве альтернативы, являются безопасным и эффективным средством в коррекции АЗН и резко уменьшают потребности в гемотрансфузиях (табл. 4).

Таблица 4. Преимущества и недостатки терапии эритропоэтином при коррекции анемии злокачественных новообразований

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• Физиологическое лечение• Значительное улучшение качества жизни• Возможно амбулаторное лечение• Отличная переносимость	<ul style="list-style-type: none">• Эффективность только у 2/3 пациентов• Эффект лечения через 4 нед• Более дорогое лечение, чем трансфузии

Если симптомы анемии выражены и мы заключили, что анемия является следствием низкой продукции эритроцитов и обусловлена или самой болезнью, или миелосупрессивной терапией, или обеими причинами, - то должна быть предписана соответствующая терапия. Известно, что трансфузия обеспечивает более быстрый ответ, но с некоторыми неудобствами для пациента и определенным риском острой или хронической реакции или переноса инфекции. С другой стороны, ЭПО-терапия свободна от факторов риска, удобна для пациента, который сам может сделать себе дома инъекцию, хотя эффект более медленный по сравнению с гемотрансфузией.

Обычно, рекомендуемая стартовая доза ЭСА (наиболее часто применяется [эпоэтин альфа](#) - эральфон) 150 МЕ/кг 3 раза/нед, с возможностью увеличения дозы до 300 МЕ/кг 3 раза/нед в последующие 4 нед у неответивших пациентов. Классическим является режим 10 000 МЕ 3 раза/нед. Это позволяет мониторировать ответ на лечение, вовремя отменив терапию (опасность тромбогенности!) или усилив ее. Если вес пациента около 80 кг, то, исходя из стартовой дозы, расчет количества МЕ следующий: $150 \text{ МЕ} \times 80 \text{ кг} = 12\,000 \text{ МЕ}$ на одну инъекцию. В этом случае, для получения адекватного ответа на лечение, целесообразно применять 12 000 МЕ 3 раза/нед. Возможен альтернативный режим введения ЭСА - 1 раз/нед дозы 40 000 МЕ для взрослых пациентов с возможным увеличением до 60 000 МЕ. Продолжение терапии ЭСА при отсутствии ответа через 6-8 нед, вероятно, не является выгодным. Неответившие пациенты должны быть дополнительно обследованы с целью выявления возможной прогрессии опухоли, дефицита железа и других возможных причин анемии.

[Дарбэпоэтин альфа](#) имеет существенно больший период полувыведения в сравнении с обычными ЭСА и вводится в дозе 150 мкг 1 раз/нед или 500 мкг 1 раз/3 нед.

Начальная доза ЭСА может составлять 20 000 МЕ 1 раз/нед. В случае прироста концентрации гемоглобина на 1 г/дл в течение 4 нед терапию продолжают в начальной дозе. В случае недостаточного прироста концентрации гемоглобина (менее 1 г/дл в течение 4 нед) дозу увеличивают до 40 000 МЕ. Если через 4 нед прирост концентрации гемоглобина по-прежнему является недостаточным, рассматривают возможность увеличения суммарной недельной дозы до 60 000 МЕ. Максимальная доза не должна превышать 60 000 МЕ в неделю.

Скорость ответной реакции на терапию ЭСА у пациентов с АЗН широко варьирует, однако имеется четкий дозозависимый эффект. Более подходящим является подкожное введение ЭСА, так как имеет предпочтительную фармакокинетику. Продолжительность лечения очень важна. Не стоит ожидать значимого клинического эффекта раньше чем через 4 нед от начала лечения, обычно - через 6 нед. Это обусловлено тем, что активация эритроидного костного мозга в ответ на ЭСА происходит постепенно и достигает максимальной активности только после нескольких недель.

Особое значение имеет целевой уровень гемоглобина. Существуют руководства (стандарты) авторитетных международных организаций (ASCO, ESMO, ASH, EORTC), рекомендующие тот или иной целевой уровень гемоглобина (обычно это 110 или 120 г/л - 11-12 г/дл). Однако большинство экспертов (например, в последнем пересмотре критериев ASCO) считают целевым уровень 110 г/л - 11 г/дл. Он является оптимальным, так как позволяет избежать неконтролируемого роста уровня гемоглобина, продолжающегося после отмены препарата. У больных с анемией хронических заболеваний избыточный уровень гемоглобина (особенно в сочетании с быстрым темпом нарастания) сочетается со значительным увеличением числа тромбов и эмболий, особенно часто это наблюдается у

пациентов со злокачественными новообразованиями. В связи с этим имеет смысл подчеркнуть разницу между традиционными ЭСА и дарбэпоэтином альфа. Структура молекулы последнего обеспечивает длительное воздействие на рецепторы эритроидных предшественников. Это делает возможным более редкое введение препарата, но не позволяет с необходимой точностью прогнозировать темпы прироста гемоглобина, который может быть чрезмерным и неуправляемым. Это крайне опасно, так как резко повышает риск тромботических осложнений. Уже введенный препарат будет действовать довольно долго, даже если появились абсолютные показания для его отмены (тромбоз). Кроме того, та же избыточная стимуляция эритроидных предшественников иногда приводит к резко выраженным оссалгиям. В частности, мы наблюдали трех пациентов, у которых после первой инъекции дарбэпоэтина альфа в течение 3-5 дней возникли резко выраженные костные боли, потребовавшие отмены препарата.

Уровень эндогенного ЭПО у больных АЗН обычно понижен. При этом имеется в виду расчетный уровень, соответствующий глубине анемии, определенный в группе больных с ЖДА. Соотношение существующего уровня эндогенного ЭПО к ожидаемому известно как индекс О/Р (ожидаемый/расчетный; норма - 1). Больные с анемией хронических заболеваний с высоким уровнем ЭПО (больше 200 ед/л) и большим индексом О/Р (больше 0,9) теоретически имеют низкую вероятность ответа на ЭСА. Это верно для больных с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высоким уровнем ферритина и абсолютным дефицитом железа. Однако определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА вовсе не обязательно. Это связано с тем, что предсказать наступление клинико-гематологического эффекта на основании уровня эндогенного ЭПО далеко не всегда возможно. Действительно, низкий его уровень говорит о большей вероятности ответа на лечение. Однако нередко хороший ответ на применение ЭСА (в том числе полный гематологический ответ) может быть получен и у пациентов с высоким уровнем эндогенного ЭПО. Вероятно, это

связано со способностью ЭСА преодолевать негативное действие на эритропоэз провоспалительных цитокинов. Выше приведены критерии ответной реакции на терапию ЭСА; характерно, что уменьшение потребности в гемотрансфузиях трактуется как позитивный ответ на применение препарата.

Хорошо известен позитивный эффект ЭСА для коррекции анемии. Действие же на основное заболевание и влияние на другие биологические процессы, кроме эритропоэза, известно хуже. Однако известно, что ЭСА проявляют иммуномодулирующий эффект путем влияния на целый ряд цитокинов. Так, у больных с терминальной почечной недостаточностью долговременное лечение ЭСА снижает уровень фактора некроза опухоли альфа. При этом у больных, хорошо ответивших на ЭСА, уменьшен уровень ИЛ-10, ИЛ-12, интерферона- γ и фактора некроза опухоли альфа в сравнении с пациентами, ответившими плохо. Эти эффекты ЭСА могут быть полезны, например, при ревматоидном артрите. Показано что комбинированное лечение ЭСА и железом не только повышает гемоглобин, но и уменьшает активность основного заболевания. Назначение препаратов железа совместно с ЭСА вызывает традиционные вопросы. Понятно, что оно необходимо при наличии признаков дефицита железа. Однако, по современным представлениям, это должны быть препараты железа для внутривенного введения. Так, по данным Аарго (2008), назначение препаратов железа *per os* не увеличивает эффективность ЭСА. В то же время внутривенное их назначение увеличивает частоту и скорость наступления ответа, улучшает качество жизни и позволяет снизить дозы ЭСА, необходимые для достижения целевого уровня гемоглобина (Henry D., 2007).

Известно, что рецепторы к ЭПО найдены на некоторых опухолевых клетках (при раке шейки матки, опухоли молочной железы), однако их биологическая роль не вполне ясна. Не вполне понятно, функционируют ли они, а если да, то как. Также непонятно, могут ли ЭСА эффективно взаимодействовать с этими рецепторами. Так, по данным Osterborg (2007), стимуляция клеточных

линий отдельных опухолей *in vitro* большими дозами ЭСА не приводила к видимым изменениям в функционировании опухолевых клеток. Возможно, у больных раком молочной железы рецепторы к ЭПО и эндогенный ЭПО выполняют функцию регуляторов клеточной гипоксии. У этих больных высокая экспрессия рецепторов к ЭПО сочеталась с неоангиогенезом, опухолевой интоксикацией и инфильтративным ростом опухоли.

В последнее время внимание врачей и ученых, занимающихся проблемой применения ЭСА, привлекли результаты метаанализа большого числа клинических исследований, в которых, в частности, была предпринята попытка выявить связь между вероятностью летального исхода и фактом применения ЭСА. Эти результаты суммированы в двух больших исследованиях. Так, в первом из них проанализированы результаты 53 клинических исследований, в которых приняли участие 13 933 пациента. Оказалось, что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но эти отличия не были статистически достоверны. Второе исследование показало похожие результаты. Примечательно, что часть включенных в метаанализ трайлов продемонстрировала ухудшение выживаемости в группе пациентов, получавших ЭСА, а часть - улучшение; этих исследований примерно равное количество. Отдельные исследования, опубликованные после того, как стали известны результаты метаанализа, не смогли подтвердить отрицательное влияние факта применения ЭСА на исход заболевания (Glaspy J. et al., 2010; Bohlius J. et al., 2009, 2015).

Метаанализ большого количества исследований используется все чаще, и его результаты обычно становятся предметом широкой дискуссии. Однако несмотря на то, что статистический инструментарий непрерывно совершенствуется, продолжает вызывать сомнения подход, в котором делается попытка обобщить результаты исследований разных контингентов больных. Кроме того что контингенты различны, сами исследования имеют разные цели и задачи и изначально используют разную методологию. Именно поэтому оценка результатов таких исследований затруднительна и

напоминает анекдотичную ситуацию с анализом средней температуры пациентов в больнице. Вероятно, имеет смысл анализировать исследования в схожих группах пациентов, даже если эти группы будут существенно меньше. Пожалуй, действительно жизнеугрожающим является риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, связанных с применением ЭСА. Как обычно, можно найти исследования, подтверждающие вероятность этого риска и отрицающие ее. Однако, скорее всего, такая взаимосвязь существует, и важное значение имеет темп роста показателей красной крови. Для принятия решения о назначении ЭСА важную роль играют следующие факторы, указывающие на потенциальный риск тромботических осложнений: наличие тромбозов или эмболий в анамнезе, длительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикоидов. При наличии даже одного из этих факторов применение ЭСА возможно лишь с осторожностью.

Обобщая сказанное, приведем необходимый перечень данных, которыми должен располагать врач перед назначением ЭСА. Нужно иметь данные полного клинического анализа крови (включая число ретикулоцитов) в совокупности (в идеале) с данными миелограммы. Требуется (если необходимо) оценить обмен железа, уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, выявить возможную кровопотерю и нарушение функции почек. Полезным будет проверить результаты пробы Кумбса (особенно у больных с лимфопролиферативными заболеваниями) и уровень эндогенного ЭПО у больных миелодиспластическим синдромом, а также оценить риск тромбозов, как указано выше. Следует подчеркнуть, что не всегда и не все вышеперечисленные тесты являются абсолютно необходимыми. Решение о назначении ЭСА принимает только лечащий врач.

Таким образом, ЭСА эффективны для коррекции анемии и улучшения качества жизни больных с анемией хронических заболеваний. При этом целевой уровень гемоглобина не должен быть выше 110 г/л (11 г/дл). Отсутствуют убедительные данные о том, что применение ЭСА может

стимулировать основное заболевание у больных со злокачественными новообразованиями. В то же время возможно увеличение чувствительности клеток опухоли к химиолучевому воздействию вследствие терапии ЭСА. Определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА не обязательно и имеет лишь вспомогательное значение. Важнейшим фактором является дифференциальная диагностика функционального и абсолютного дефицита железа у больных АЗН; это ключевой момент для определения терапевтической тактики у каждого больного.

ЭПО, как и ЭСА, продолжают оставаться объектом интенсивных научных исследований. Наибольший интерес представляет использование модуляторов гепцидина, которые могут преодолевать задержку железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, ингибиторов гена транскрипционного фактора 2, а также модификаторов ЭПО и(или) рецепторов к нему.

Следует учитывать, что функция ЭПО не исчерпывается регуляцией эритропоэза. Например, он участвует в важных метаболических процессах, происходящих в кардиомиоцитах, клетках головного мозга. Клинически важно, что зачастую качество жизни у пациента с анемией, получающего ЭСА, может улучшаться и без повышения уровня гемоглобина. Это является дополнительным доказательством пользы применения этих интереснейших препаратов.

Анемия при хронической болезни почек

Классификация. Патогенез

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) был введен на рубеже XX и XXI столетий взамен используемого ранее термина «хроническая почечная недостаточность». Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более 3 мес, вне зависимости от нозологического диагноза.

Современная классификация основана на двух показателях - скорости клубочковой фильтрации и признаках почечного повреждения (протеинурия,

альбинурия). В зависимости от их сочетания выделяют пять стадий ХБП (табл. 5).

Таблица 5. Стадии хронических заболеваний почек

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин
I	Признаки нефропатии, нормальная СКФ*	>90
II	Признаки нефропатии, легкое снижение СКФ	60-89
IIIА	Умеренное снижение СКФ	45-59
ШБ	Выраженное снижение СКФ	30-44
IV	Тяжелое снижение СКФ	15-29
V	Терминальная хроническая почечная недостаточность	<15

* СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Стадии III-V соответствуют определению хронической почечной недостаточности (снижение скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин и менее). Стадия V соответствует терминальной почечной недостаточности (уремия). Концепция ХБП объединяет разные по этиологии и патогенезу заболевания, которые характеризуются двумя основными факторами: едиными неиммунными механизмами прогрессирования патологического процесса в почках и однотипными подходами к нефропротекции.

ХБП связана с разнообразием гематологических проявлений, включая анемию, аномалии тромбоцитов и функций лейкоцитов, а также свертывания крови.

Анемия является одним из наиболее характерных и видимых проявлений ХБП, она является частным случаем АХБ. В 1836 г. Ричард Брайт впервые заметил бледность пациентов с почечными заболеваниями, и с тех пор целый ряд исследователей пытались охарактеризовать и объяснить механизмы, лежащие в основе нефрогенной анемии.

Степень анемии только приблизительно соответствует степени уремии, но четкой линейной корреляции между этими параметрами не существует. Тем не менее при содержании азота мочевины свыше 36 ммоль/л плазмы величина гематокрита почти всегда ниже 30%.

Патогенез анемии при ХБП сложный, но главным фактором, безусловно, является относительный или абсолютный недостаток продукции эндогенного ЭПО. В развитии нефрогенной анемии, кроме недостаточности эндокринной

функции почек и снижения продукции ЭПО относительно потребностей организма в эритроцитах, важную роль играют факторы, связанные с нарушениями экскреторной функции почек и развивающимся уремическим дисметаболизмом. Содержание ЭПО у пациентов с различными стадиями ХБП значительно ниже, чем у анемичных пациентов с нормальными функциями почек.

Хорошо известного обратного соотношения между величиной гемоглобина (гематокрита) и уровнем ЭПО, наблюдаемое у анемичных пациентов с нормальными функциями почек, у уремических пациентов не существует. Концентрации эндогенного ЭПО у детей с ХБП на определенной стадии были выше нормального диапазона, но они представляли неадекватную реакцию на степень анемии по сравнению с реакцией ЭПО у детей с анемией и нормальными почечными функциями.

Связь между повреждением почек и продукцией ЭПО не может быть описана в виде простой модели. Гипотетически повреждение почек может влиять на продукцию ЭПО несколькими путями: путем уменьшения числа ЭПО-продуцирующих клеток; путем повышения порога чувствительности функции кислородного сенсора; путем образования токсинов, которые ингибируют продукцию ЭПО; путем снижения экскреторной функции почек и путем повышения почечной экскреции ЭПО, как это может наблюдаться при нефротических синдромах. Факт, что ЭПО-продуцирующий аппарат поврежденной почки может вновь в избытке вырабатывать ЭПО после трансплантации почки, как это наблюдается при посттрансплантационном эритроцитозе, свидетельствует в пользу обратимого функционального повреждения ЭПО-продуцирующих клеток при болезнях почек.

Таким образом, клинические наблюдения свидетельствуют о том, что недостаточная продукция ЭПО (относительная или абсолютная) в почках является главным фактором в развитии нефрогенной анемии. Одним из факторов, способствующих развитию анемии при ХБП, выступает повышенный гемолиз (гемолитический фактор). Гемолитический фактор еще

более усугубляет тяжесть нефрогенной анемии, так как гипопролиферативный костный мозг не способен компенсировать повышенной продукцией потерю эритроцитов.

У 1/3-1/2 всех пациентов с ХБП наблюдаются желудочно-кишечные и маточные кровотечения, кровоподтеки. Кровопотери происходят также во время диализа: пациент теряет от 5 до 6 мг железа ежедневно, или приблизительно 2 г ежегодно. Эти кровопотери вызывают дополнительные требования к усилению эритропоэза и способствуют в значительной степени развитию анемии. Нефрогенная анемия часто сопровождается дефицитом железа и фолиевой кислоты. Дефицит железа может быть обусловлен повторными кровотечениями из желудочно-кишечного тракта или маточными кровотечениями. Важное место имеют резидуальные кровопотери во время гемодиализа и неоправданно высокое число лабораторных исследований крови. Дефицит железа и фолатов при хронической почечной недостаточности приводит к депрессии эритропоэза и образованию неполноценных эритроцитов с укороченным периодом жизни, что может стать дополнительным фактором гемолитического состояния.

Анемия при хронической почечной недостаточности типично нормоцитарная и нормохромная. Число ретикулоцитов уменьшено, нормальное или слегка повышено и может увеличиваться при гемолизе или гипоксии. Тяжесть анемии варьиабельна, концентрация гемоглобина в диапазоне от 55 до 120 г/л и величина гематокрита от 17 до 35% характерны для нефрогенной анемии. На окрашенных мазках крови обнаруживаются деформированные эритроциты с множественными крошечными шипами, с резко измененными, ненормальными контурами и с уменьшенным объемом (рис. 27, см. цветную вклейку).

Костный мозг иногда обнаруживает уменьшение клеточности, а при острой почечной недостаточности отмечается тяжелая эритроидная гипоплазия. Уровни сывороточного ферритина обычно повышены у пациентов с хронической почечной недостаточностью, и, как полагают, величины этого

параметра ниже 40-105 мкг/л свидетельствуют о недостатке железа. Во многих случаях болезнь, лежащая в основе развития почечной недостаточности, вызывает специфические изменения кинетики железа и содержания железа, трансферрина и фолиевой кислоты в сыворотке. Эти изменения могут усиливать относительную недостаточность костного мозга, характерную для нефрогенной анемии.

Применение препаратов ЭСА у больных с хронической болезнью почек

В 2012 г. были опубликованы клинические рекомендации международной инициативы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), в которых обобщен опыт лечения анемии при ХБП как эритро-поэстимулирующими агентами, так и препаратами железа и другими лекарственными препаратами. Авторы дали обоснованные рекомендации по диагностике анемии при ХБП. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Анемия диагностируется у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л у детей от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5-12 лет и ниже 120 г/л у детей 12-15 лет. У пациентов без анемии рекомендовано измерять концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний: по меньшей мере ежегодно у пациентов с ХБП III; по меньшей мере дважды в год у пациентов с ХБП IV-V до диализа и по меньшей мере каждые 3 мес у пациентов с ХБП V на гемодиализе и на перитонеальном диализе. У пациентов с анемией, не получающих лечения ЭСА, следует измерять концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний: по меньшей мере каждые 3 мес у пациентов с ХБП III-V до диализа и на перитонеальном диализе и по меньшей мере ежемесячно у пациентов с ХБП V на гемодиализе.

При ХБП имеется недостаток железа вследствие капиллярных кровотечений и резидуальных потерь крови на мембранах диализатора и при лабораторных исследованиях. Наиболее ценным тестом для определения запасов железа является сывороточный ферритин, и величина этого показателя меньше чем

30 мкг/л указывает на недостаток железа и необходимость его назначения. Препараты железа лучше вводить парентерально. Рекомендации KDIGO (2012) предлагают пациентам с ХБП и анемией, не получающим терапию железом или ЭСА, провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3-месячный курс пероральных препаратов железа пациентам на додиализных стадиях ХБП). Пациентам с ХБП на терапии ЭСА, которые не получают дополнительную терапию железом, следует провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3-месячный курс пероральных препаратов железа пациентам на додиализных стадиях ХБП), если желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина или снизить дозу ЭСА и НТС (TSAT) <30% и ферритина <500 нг/мл (мкг/л).

Когда речь идет о пациентах с додиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение железа, выбор пути введения железа следует основывать на тяжести дефицита железа, наличии венозного доступа, ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента лечению и стоимости лечения. При последующем применении препаратов железа целесообразно руководствоваться ответом гемоглобина на проведенную терапию железом, наличием продолжающихся потерь железа, результатами тестов на запасы железа (НТС-TSAT и уровнем ферритина), концентрацией гемоглобина, ответом на терапию ЭСА и их дозой, происходящим изменением каждого параметра и клиническим состоянием пациента. Поскольку все препараты внутривенного железа могут давать серьезные немедленные реакции, их следует применять с осторожностью.

В настоящее время главным и эффективным способом лечения нефрогенной анемии является применение ЭСА как до диализа, так и при проведении заместительной почечной терапии (программного гемодиализа или амбулаторного перитонеального диализа).

Лечение анемии у диализируемых пациентов до клинической эры ЭСА было паллиативным и состояло из периодических трансфузий крови, ликвидации дефицита железа и фолатов.

Трансфузия крови пациентам с тяжелой нефрогенной анемией иногда является необходимой. И тем не менее сегодня коррекция анемии регулярными гемотрансфузиями является крайне редкой и используется в тех случаях, когда риск побочных эффектов ЭСА-терапии превышает ожидаемый позитивный результат (предшествующее или существующее злокачественное новообразование, инсульт в анамнезе и т.д.). В подавляющем числе случаев лечение анемии при ХБП сейчас осуществляется препаратами ЭСА. Лечение препаратами эритропоэтина является неотъемлемой составной частью комплексного лечения больных с терминальной уремией. Оно позволяет избежать постоянных гемотрансфузий (без применения ЭСА переливания крови проводятся 2-3 раза в месяц по 1000 мл каждое), связанных с ними опасностью инфицирования вирусным гепатитом, вирусом иммунодефицита человека, трансфузионных реакций. Перелитая кровь у больных с почечной недостаточностью быстро секвестрируется, уровень гемоглобина изменяется волнообразно с выраженными пиками концентрации. ЭСА-терапия позволяет поддерживать стабильную концентрацию гемоглобина, что улучшает состояние и самочувствие больных. Важно при выборе пациентов исключить другие причины анемии: дефицит железа, витамина В₁₂, фолатов; кровотечения, гемолиз, хронические инфекции или воспаления, интоксикацию алюминием. Любое из этих состояний должно быть скорректировано перед ЭСА-терапией. При отсутствии любой другой причины пациенты с концентрацией <80 г/л почти всегда могут рассчитывать на благоприятные эффекты от лечения ЭСА. Пациенты с концентрацией гемоглобина 80-100 г/л и с симптомами, относящимися к анемии, в частности стенокардии, также должны получать ЭСА. Кроме концентрации гемоглобина (или величины гематокрита) неадекватно низкий уровень сывороточного

ЭПО относительно степени анемии является важным критерием для назначения ЭСА-терапии.

ЭСА является современным и эффективным средством коррекции анемии у больных ХБП. Наиболее часто применяется [эпоэтин альфа](#) - эральфон. При его применении очень важен индивидуальный подход к дозированию у каждого больного, поэтому наличие широкой линейки дозировок у препарата является значительным преимуществом, особенно на этапе подбора дозы. Существуют упаковки по 1000 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ, 10 000 МЕ, 20 000 МЕ, 40 000 МЕ, что позволяет врачу легко подобрать нужную схему терапии в зависимости от веса пациента, исходного уровня гемоглобина и удобной кратности введения препарата. В то же время для ряда больных с ХБП принципиальным является снижение кратности парентерального введения препаратов с сохранением постоянной стимуляции эритропоэза. Это достигается за счет использования пролонгированных форм ЭСА - дарбэпоэтина альфа. Они позволяют достичь стабильного гемопоэтического эффекта при введении 1 раз/2-4 нед, что особенно важно у больных с ХБП III-IV стадии и при лечении перитонеальным диализом.

Начальная доза эпоэтина тета при подкожном введении составляет 20 МЕ/кг 3 раза/нед. В случае недостаточного прироста концентрации гемоглобина [менее 1 г/дл (0,62 ммоль/л) в течение 4 нед] дозу увеличивают до 40 МЕ/кг 3 раза/нед через каждые 4 нед. При необходимости дополнительно увеличивают дозу препарата [эпоэтин тета](#) на 25% от предыдущей дозы с интервалом 1 мес до достижения индивидуальной целевой концентрации гемоглобина. При внутривенном введении начальная доза - 40 МЕ/кг 3 раза/нед. Дополнительно дозу увеличивают через 4 нед до 80 МЕ/кг 3 раза/нед. В случае необходимости дозу увеличивают на 25% от предыдущей дозы с интервалом 1 мес. Максимальная доза не должна превышать 700 МЕ/кг в неделю.

Лечение анемии средствами, стимулирующими эритропоэз, обычно проводят в два этапа: фаза коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней

границы целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 мес, и фаза поддерживающей терапии. [Эпоэтин бета](#) обычно вводят в дозах 100-200 МЕ/кг в неделю, разделенных на 2-3 дозы, для пациентов, получающих гемодиализ. После введения эпоэтина бета внутривенно в дозе 100 МЕ/кг пациентам в конце диализа пик концентрации гормона достигал 1000-2000 мМЕ/мл в сыворотке, и затем концентрация быстро падала на протяжении последующих 1,5-2 дней с T1/2 от 5 до 8 ч. Хотя обычно рекомендуется вводить [эпоэтин бета](#) во время последних 5 мин диализа, однако можно давать [эпоэтин бета](#) и в начале процедуры. Было также показано, что [эпоэтин бета](#) не диализируется.

Средняя доза ЭСА, необходимая для поддержания гематокрита от 33 до 36%, составляет 75 МЕ/кг внутривенно 3 раза/нед. Однако некоторые пациенты получали более 150 МЕ/кг внутривенно 3 раза/нед. Наиболее вероятным объяснением такой вариабельности в дозировке для достижения намеченного гематокрита (или гемоглобина) является десятикратное изменение в уровнях динамически устойчивого равновесия ЭПО в плазме при любой данной степени анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Таким образом, наиболее рациональным подходом к начальной дозировке является ступенчатое увеличение дозы ЭСА, начиная с 75-100 МЕ/кг внутривенно 3 раза/нед. Эту дозу необходимо регулировать каждые 2-6 нед, если повышение гематокрита устойчиво, и не выше чем на 1-2% в неделю. Если скорость увеличения гематокрита превышает эту величину, то доза должна быть уменьшена на 25%. Напротив, если ответной реакции на ЭСА нет, то дозу нужно увеличить на 25%. Изменения в дозировке чаще чем каждые 4 нед не рекомендуются, так как за более короткий период эффективность ЭСА не может достоверно оцениваться. Прицельный уровень гематокрита (или гемоглобина), как правило, намечается к 10-12-й неделе ЭСА-терапии диализных пациентов.

У пациентов на перитонеальном диализе в одном из двух наиболее часто используемых вариантов (постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

или постоянный циклический перитонеальный диализ) поддерживается более высокий гематокрит, чем у пациентов, находящихся на хроническом поддерживающем гемодиализе. Следовательно, у этой категории пациентов необходимость в ЭСА менее настоятельна, хотя и желательна. Вероятная причина различия между пациентами двух групп (гемодиализ и перитонеальный диализ) в том, очевидно, что пациенты на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе в отличие от пациентов на гемодиализе не подвергаются хроническим резидуальным кровопотерям. Пациенты на перитонеальном диализе обнаружили такую же ответную эритропоэтическую реакцию на ЭСА и такие же благоприятные эффекты, как и пациенты на гемодиализе. Стартовая доза ЭСА при перитонеальном диализе гораздо меньшая, чем при гемодиализе, а препарат вводится подкожно. Так, в одной из серий клинических исследований пациенты на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе получали подкожно ЭСА 2 раза/нед в течение 12 мес. Стартовая доза в этих исследованиях была 25 или 50 МЕ/кг и регулировалась каждые 4 нед до достижения прицельного уровня гемоглобина 100-120 г/л. Средняя недельная доза ЭСА была 105 МЕ/кг, и уровни прицельного гемоглобина достигались в среднем через 11,7 нед.

Следует особо отметить, что подкожное введение ЭСА многими исследователями до последнего времени считалось более предпочтительным по сравнению с внутривенным введением не только при перитонеальном диализе, но и при гемодиализе. В последнее время вопрос о преимуществах подкожного введения перед внутривенным подвергается серьезному пересмотру в связи с тем, что у некоторых диализных больных, получавших ЭСА в течение продолжительного курса, внезапно развивалась *парциальная красноклеточная анемия*, связанная с образованием анти-ЭПО-антител. Две главные отличительные особенности опосредованной антителами парциальной красноклеточной анемии - снижение уровня гемоглобина со скоростью примерно 40 г/л за месяц и снижение числа циркулирующих ретикулоцитов ниже 10 000/мкл.

В соответствии с рекомендациями KDIGO после установления диагноза «опосредованная антителами парциальная красноклеточная аплазия» следует немедленно прекратить лечение ЭСА. Ускорить исчезновение антител может иммуносупрессивная терапия. В ретроспективном исследовании среди 47 пациентов, перенесших парциальную красноклеточную анемию при терапии ЭСА (преимущественно эпоэтином альфа), 29 из 37 (78%) получавших иммуносупрессивную терапию выздоровели, в то время как не выздоровел никто из 9 пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию. Возобновление терапии ЭСА может привести к повторной индукции образования антител. В последнее время появились данные об успешном лечении парциальной красноклеточной анемии с использованием пегинесатида - синтетического пептидного антагониста рецепторов к ЭПО, применение которого в ряде случаев позволяет избежать иммуносупрессивной терапии.

Единого мнения относительно оптимального уровня гемоглобина (или гематокрита), который должен быть достигнут при ЭСА-терапии, не существует, так как потребности в O_2 у каждого пациента различны, особенно если принимаются во внимание возраст и степень физической активности. Наиболее часто целевой считается концентрация гемоглобина в пределах 100-115 г/л и величина гематокрита 30-32%. При этих величинах отношение риска осложнений к полезным эффектам, по-видимому, минимальное, хотя необходима, конечно, гибкость в решении вопроса о лечении каждого пациента индивидуально.

У ряда пациентов может наблюдаться более высокое качество жизни при большей концентрации гемоглобина, однако такие пациенты должны быть информированы о возможных рисках и потенциальных угрозах более высокого содержания гемоглобина. Как правило, категорически не рекомендуется назначение ЭСА при гемоглобине, превышающем 130 г/л. Поскольку главной целью лечения ЭСА является коррекция симптомов анемии, различные пороги, при которых это происходит, могут влиять на

соответствующую концентрацию гемоглобина. В отношении скорости повышения концентрации гемоглобина для большинства пациентов рационально, по-видимому, считать повышение на 10 г/л в месяц.

Пациенты с ХБП III-IV стадии с симптомами анемии также имели благоприятные эффекты от ЭСА-терапии без побочных влияний на почечную функцию. Результаты нескольких исследований показали, что введение ЭСА пациентам с ХБП III-IV стадии вызывало повышение величины гематокрита и уровня гемоглобина, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение самочувствия и качества жизни. Как и у больных с терминальной почечной недостаточностью, необходимо оценить наличие других факторов, кроме ХБП, которые могут быть причиной или аггравацией анемии и которые могут тормозить реакцию на ЭСА. Так, необходимо выявить и скорректировать кровопотери (желудочно-кишечные или избыточные менструальные). Запасы железа в организме должны быть адекватными и доступными. Следует исключить наличие гемолиза и дефицита фолатов или витамина В₁₂. Необходимо помнить об антиэритропоэтиновом эффекте широко применяющихся в настоящее время антигипертензивных препаратов - ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина. Минимальными лабораторными исследованиями перед ЭСА-терапией должны быть отрицательный тест на скрытую кровь в кале, полный анализ клеток крови, подсчет ретикулоцитов, определение содержания фолатов в эритроцитах и витамина В₁₂ в сыворотке, измерение содержания мочевины и креатинина в сыворотке и содержания электролитов. Необходимо контролировать артериальное давление и состояние объема внеклеточной жидкости.

Начальными дозами ЭСА обычно являются 2050 МЕ/кг массы тела 3 раза/нед. Если число ретикулоцитов или величина гематокрита (или гемоглобина) не повышаются в течение 4 нед лечения, доза должна быть увеличена с интервалами 4 нед до тех пор, пока не будет достигнут прицельный уровень гематокрита или гемоглобина. [Дарбэпоэтин](#)

альфа обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг массы тела 1 раз/нед подкожно или внутривенно или 0,75 мкг/кг массы тела 1 раз/2 нед подкожно. Если уровень гемоглобина вырос более чем на 10 г/л за 2 нед, дозу ЭСА следует снизить на 25%. Нецелесообразен полный отказ от применения ЭСА, поскольку он часто сопровождается быстрым снижением гемоглобина ниже целевых значений.

У пациентов с ХБП III-IV стадии необходим как клинический, так и лабораторный мониторинг в начальный период индукции и в период установления поддерживающей терапии. Наряду с измерением величины гематокрита (или гемоглобина) еженедельно нужно контролировать артериальное давление и состояние жидкости в организме. Каждые 2-3 нед нужно подсчитывать число ретикулоцитов, а каждые 3-6 нед определять содержание азота, мочевины, креатинина, электролитов и ферритина в сыворотке. Если гематокрит становится выше 35%, доза ЭСА должна быть уменьшена, а если он превышает 40%, ЭПО-терапию следует прервать до падения гематокрита ниже 38% и затем вводить ЭСА примерно в 2/3-3/4 предыдущей дозы. Когда достигается поддерживающая доза ЭСА, при которой величина гематокрита держится в пределах от 30 до 35% (эта доза может быть от 25 до 200 МЕ/кг), лабораторные исследования нужно проводить каждые 4-6 нед.

Наиболее частый побочный эффект ЭСА-терапии - увеличение артериального давления. Приблизительно у 23% пациентов после начала применения ЭСА отмечается развитие или усугубление артериальной гипертензии. Долгие годы считалось, что причиной этого является значительное повышение уровня гемоглобина и эритроцитов с превышением целевого гематокрита и развитием гипервискозного синдрома. В настоящее время определено, что наряду с указанным имеется и альтернативный механизм развития гипертензии, связанный с прямым действием ЭСА на сосудистую стенку, а также устранением гипоксической NO-зависимой вазодилатации и быстрым повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Как

правило, развитие гипертензии удается купировать за счет адекватной ультрафильтрации или медикаментозно (применением кальциевых блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторов). Однако при неэффективности этих средств необходимо уменьшить дозу (отменить) препараты ЭСА либо перейти к подкожному введению, если они вводились внутривенно.

Глава 5. АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ («ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ» АНЕМИИ)

К анемиям, обусловленным гипофункцией костного мозга, относятся состояния, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, в основе которых лежат нарушения эритропоэза вследствие уменьшения гемопоэтического плацдарма в костном мозге или

развития так называемого неэффективного эритропоэза за счет избыточного апоптоза клеток эритрона.

Апластическая анемия - заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией в периферической крови и гипоклеточным (вплоть до полной аплазии) костным мозгом.

Гистологическое исследование при этом патологическом состоянии выявляет сокращение плацдарма кроветворения и замещение деятельной кроветворной ткани жировой тканью. Апластическая анемия как самостоятельная нозологическая единица представляет группу патологических состояний, отличающихся по этиологии и патогенезу. Помимо этого, все апластические анемии можно разделить на врожденные и приобретенные.

Апластическая анемия

Заболеваемость. Патогенез

Клиническую картину апластической анемии впервые описал Эрлих в 1888 г., а врожденные формы с поражением трех ростков кроветворения - Фанкони в 1927 г. Первоначально термин «апластическая анемия» использовался только в тех случаях, когда не удавалось выявить этиологию - причину миелосупрессии. Однако с 1960-х гг. апластической анемией стали называть все патологические состояния, сопровождающиеся панцитопенией в периферической крови в результате значительного уменьшения объема гемопоэтической ткани в костном мозге и превалирования жировых клеток. Заболеваемость апластической анемией значительно отличается в различных странах и регионах мира. Ежегодная заболеваемость колеблется от 0,5 до 3 случаев на 1 млн населения в год. Этиологический фактор примерно в половине случаев неизвестен, а в остальных возникновение заболевания связывают с различными химическими (включая медикаментозные - антибиотики из группы левомицетина и макролидов, сульфаниламидные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, противотуберкулезные препараты, препараты золота; различные миелотоксические вещества - бензол и производные, нитроэмали, лаки и пр.),

физическими факторами (ионизирующая радиация, токи сверхвысокочастотного излучения), инфекциями (постгепатитные формы апластической анемии, ассоциированные с цитомегаловирусной, парвовирусной, герпетической инфекциями).

Современная концепция патогенеза апластической анемии, разработанная в 1970-е гг., остается актуальной до сегодняшнего дня и предполагает связь между развитием аплазии кроветворения и такими явлениями, как:

- дефект полипотентных стволовых клеток с нарушением их пролиферативной активности;
- нарушение регуляции гемопоэза иммунокомпетентными лимфоидными клетками;
- повреждение стромы костного мозга, то есть гемопоэтического микроокружения.

Диагностика

Диагностика апластической анемии базируется на выявлении гипоплазии костного мозга по данным трепанобиопсии костного мозга (рис. 28-32, см. цветную вклейку).

В гистологических препаратах костного мозга вместо нормального соотношения кроветворной ткани и жира, равного 1/1, жировая ткань значительно преобладает (рис. 33, см. цветную вклейку). Аспират костного мозга при апластической анемии беден ядродержащими элементами. Снижено процентное содержание клеточных элементов гранулопоэза за счет уменьшения содержания как молодых форм клеток нейтрофильного ряда, так и зрелых гранулоцитов. Дифференциальный диагноз проводится со вторичными симптоматическими аплазиями и гипоплазиями.

Клинические проявления обусловлены наличием ростковых цитопений и степенью их выраженности. В основном это явления анемического, геморрагического синдромов и инфекционно-воспалительных осложнений.

Лечение

Метод выбора терапии тяжелых форм заболевания - трансплантация костного мозга от кровных родственников и неродственных доноров. Сужают возможности использования трансплантации сложность самого метода, трудность подбора совместимых доноров, ограничения, связанные с возрастом больных и числом гемотрансфузий в анамнезе. Более доступны и сравнимы по эффективности методы иммуносупрессивной терапии, при которой возраст больных не имеет значения. Метод основан на супрессии деструктивных иммунологических процессов у больных с апластической анемией с восстановлением процессов пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга с помощью применения средств иммуносупрессивной терапии. Основными средствами иммуносупрессивной терапии являются [иммуноглобулин антиtimoцитарный](#) и [циклоспорин А](#).

Эффективность терапии на современном этапе достаточно высока - возможно достижение до 80% и более ремиссий и долговременной выживаемости больных с апластической анемией. Прогноз заболевания в первую очередь зависит от глубины аплазии и своевременности и активности проводимой терапии.

Гемолитические анемии

Определение. Классификация

Гемолитической называют любую анемию, при которой разрушение эритроцитов происходит быстрее, чем их выработка костным мозгом. Процесс разрушения эритроцитов называется гемолизом (иммунным и неиммунным).

Различают наследственные и приобретенные гемолитические анемии:

- наследственные гемолитические анемии:
 - наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцита;
 - наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов;

- наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина;

• приобретенные гемолитические анемии:

- гемолитические анемии, связанные с воздействием антител;

- гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией;

- гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов;

- гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов;

- гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов;

- гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами.

Отдельные формы наследственных гемолитических анемий

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шофара) - это группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся появлением шаровидных эритроцитов (микросфероцитов) и обусловленных дефектом белков цитоскелета эритроцитов. В результате теряется часть мембраны эритроцита, уменьшается отношение площади поверхности к объему, и эритроцит превращается в микросфероцит. В большинстве случаев заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Распространенность его составляет 1 на 1000-4500.

Генетические дефекты при наследственном микросфероцитозе затрагивают белки цитоскелета эритроцитов, преимущественно те из них, которые связывают цитоскелет с мембраной. Почти у всех больных обнаружена выраженная недостаточность спектрина, лишь в части случаев обусловленная наследственными дефектами самого спектрина.

Основные проявления наследственного микросфероцитоза - анемия, желтуха, спленомегалия. Анемия обусловлена внутриклеточным распадом эритроцитов. Желтуха обусловлена непрямой гипербилирубинемией, бывает

непостоянной и, как правило, слабее выражена в раннем детском возрасте. Из-за высокого содержания билирубина в желчи часто образуются пигментные желчные камни, в том числе и у детей. Спленомегалия наблюдается почти всегда. Во время системных инфекций интенсивность гемолиза может увеличиваться, что приводит к дальнейшему увеличению селезенки. При тяжелых формах наследственного микросфероцитоза у больных отмечаются деформации скелета: башенный череп, микрофтальмия, высокое верхнее небо, изменяется расположение зубов. У некоторых больных бывают укорочены мизинцы. Иногда появляются трофические язвы ног.

При наследственном микросфероцитозе возникают апластические кризы. Апластические кризы при наследственном микросфероцитозе спровоцированы инфекцией, обычно парвовирусной.

Характерное изменение эритроцитов - микро-сфероцитоз. В мазке крови микросфероциты имеют вид мелких клеток без центрального просветления (рис. 34, см. цветную вклейку). Обнаружение в мазках микросфероцитов нестрого специфично для наследственного сфероцитоза.

Этот признак встречается при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинами, при наследственных дизэритропоэтических анемиях. Средний эритроцитарный объем обычно в норме или слегка снижен, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах нормальное или слегка выше нормы, средняя концентрация гемоглобина в эритроците увеличена у половины больных. Количественным показателем сферичности эритроцитов служит их осмотическая стойкость, она снижена. Количество ретикулоцитов в период гемолитического криза может значительно повышаться. В миелограмме наблюдается резкое раздражение красного ростка. Дифференциальный диагноз проводят с аутоиммунной гемолитической анемией, для которой характерна положительная проба Кумбса, отсутствие данных о начале заболевания в детстве и отсутствие у родственников подобного заболевания. Основным методом лечения анемии

при наследственном микросфероцитозе является спленэктомия, которая устраняет анемию, но не морфологический дефект эритроцитов.

Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов. Самая распространенная ферментопатия в эритроцитах из группы ферментопатий пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы обусловлена недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа эритроцитов представляет собой олигомер (или димер, или тетрамер в зависимости от условий), состоящий из субъединиц с молекулярным весом 56 000 D. Во всем мире этим заболеванием страдают более 200 млн человек. Заболевание широко распространено среди населения определенных областей - района Средиземноморья (Греция, Сардиния, Сицилия), среди иранцев, индусов, тайландцев, негров США. Клиническая картина полиморфна: тяжесть заболевания колеблется от гемолитической анемии, проявляющейся спонтанно вскоре после рождения, до гемолитических кризов. Гемолитический криз может быть спровоцирован метаболическим ацидозом либо гипогликемией и развиваться в считанные часы. В тяжелых случаях наблюдаются гемоглобинурия и шок. Отмечается желтушность кожных покровов и склер, моча черного или бурого цвета, развивается тяжелая анемия, у больного имеется одышка, рвота, диарея, снижается артериальное давление, отмечается гепато-, спленомегалия. Тяжелый гемолитический криз может привести к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. У отдельных больных отмечена непереносимость конских бобов (*Vicia faba*) с развитием молниеносного гемолитического криза после их употребления. Это явление известно как фовизм.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов следует заподозрить в каждом случае острого гемолиза, особенно у негров и выходцев из средиземноморских стран. Диагноз подтверждают лабораторными методами. Для острого гемолиза характерны быстрое

снижение гематокрита и одновременное повышение в плазме концентраций свободного гемоглобина и непрямого билирубина и снижение уровня гаптоглобина. В мазке периферической крови появляются фрагменты эритроцитов. Основой диагностики является качественное, а при необходимости количественное определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. У больных с вариантом «А-» гемолиз обычно проходит самостоятельно, поэтому специального лечения им не требуется. При тяжелом гемолитическом кризе необходимо проведение форсированного диуреза, профилактики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, для удаления продуктов гемолиза - плазмаферез.

Гемоглобинопатии. При качественных гемоглобинопатиях происходит изменение аминокислотной последовательности цепей глобина, при количественных гемоглобинопатиях (талассемии) - снижение образования цепей глобина без изменения их структуры. В действительности различия между качественными гемоглобинопатиями и талассемиями не абсолютны.

Талассемии - это группа заболеваний с наследственным нарушением синтеза одной из цепей глобина. В норме синтез цепей глобина сбалансирован, и свободных цепей глобина нет. При нарушении синтеза одной из цепей глобина нарушается этот баланс, цепь, которая производится в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритрокариоцитах. Наиболее распространена α -талассемия в странах Средиземноморья.

«Большая талассемия» [болезнь Кули (Т. Cooley)] - наследственная гемолитическая анемия, описана в 1925 г. Т. Cooley и Р. Lee у выходцев из средиземноморских стран. Для нее характерна тяжелая анемия с детства, сочетающаяся у нелеченых больных с задержкой роста и изменениями костей вследствие увеличения объема костного мозга. Характерны гепатоспленомегалия, гиперспленизм, деформация черепа (башенный череп, монголоидное лицо). Бледность, желтуха и отложение меланина придают коже особый медный оттенок. Отмечается перегрузка железом легких,

сердца, печени, эндокринных органов, инфекционные осложнения, переломы костей, сдавление периферических нервов.

В анализах периферической крови отмечается гипохромная анемия, мишеневидные эритроциты (рис. 35-37, см. цветную вклейку), ретикулоцитоз. В миелограмме - раздражение «красного ростка», увеличено содержание сидеробластов. Отмечается повышение осмотической резистентности эритроцитов, уровня билирубина за счет непрямой фракции. В сыворотке крови повышено содержание железа и ферритина, развивается гемосидероз внутренних органов. При гомозиготной талассемии увеличено содержание фетального гемоглобина, гемоглобина A₂. При гомозиготной β-талассемии необходима пренатальная диагностика: из амниотической жидкости получают клетки плода и методом полимеразной цепной реакции выявляют мутации в генах, кодирующих β-цепь глобина.

Без лечения больные «большой β-талассемией» погибают в детстве. Регулярные переливания эритроцитарной массы, лучше отмытых или размороженных эритроцитов, позволяют продлить жизнь, а также предотвратить деформации костей и задержку роста при условии, что концентрация гемоглобина поддерживается достаточно высокой. При значительном увеличении селезенки, явлениях гиперспленизма показана спленэктомия. Чтобы предотвратить гемосидероз, больные должны периодически получать [дефероксамин](#) (Десферал[®]) или [деферазирокс](#). Излечение возможно при аллогенной трансплантации костного мозга.

Анемии, обусловленные носительством гемоглобина, изменяющего структуру в условиях гипоксии (серповидноклеточная анемия). Наиболее частой аномалией структуры гемоглобина является гемоглобинопатия Sα₂β₂6_{глу}+вал. В случае гомозиготного носительства говорят о серповидноклеточной анемии, а при гетерозиготном носительстве - о серповидноклеточной аномалии. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. При серповидноклеточной анемии обнаружена мутация, приводящая к замене глутаминовой кислоты валином в цепи глобина. Растворимость

гемоглобина S при отдаче кислорода уменьшается, и это приводит к образованию геля.

Наибольшая распространенность серповидноклеточной анемии отмечена в Центральной Африке, Индии, Турции, на Кубе. У больных отмечается анемия, тромботические осложнения, в том числе поражение костно-суставной системы (наблюдаются некрозы головок бедренной и плечевой костей). Кроме того, проявлением тромбозов являются инфаркты легких, приступы сильной боли в животе, инфаркты селезенки, почек, мозга. У детей имеет место отставание в росте, позднее половое развитие, нарушение зрения (тромбозы сосудов сетчатки), ночное недержание мочи. Возможно развитие апластических, гемолитических, секвестрационных кризов, при последних внезапно накапливаются в селезенке эритроциты, что приводит к гиповолемическому шоку, при этом быстро падает уровень гемоглобина.

В анализах крови отмечается снижение гемоглобина, обнаруживаются серповидные эритроциты (рис. 38, см. цветную вклейку), отмечается базофильная пунктация эритроцитов, мишеневидность, повышено содержание ретикулоцитов, непрямого билирубина. В миелограмме отмечается раздражение «красного ростка». Используется адекватная инфузионная терапия, проводят переливание эритроцитарной массы, оксигенотерапию.

Приобретенные гемолитические анемии. Это группа заболеваний с различным патогенезом. Их объединяет гемолиз эритроцитов в периферической крови (внутрисосудистый гемолиз). По механизму разрушения эритроцитов различают приобретенные гемолитические анемии иммунного и неиммунного характера. Клинические признаки этих анемий, как правило, совпадают, несмотря на разные патогенетические механизмы.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов в сосудах среднего и крупного калибра. Гемолитическая анемия у больных с протезированными сосудами и клапанами сердца развивается примерно у 10% больных с протезированным аортальным клапаном. Частота

гемолиза несколько увеличивается при использовании стеллитовых запирающих элементов (по сравнению с силиконовыми), при малом диаметре клапана и при наличии околоклапанной регургитации. Биопротезы (свиные клапаны) редко вызывают механический гемолиз. Протезированный митральный клапан также вызывает гемолиз, но случается это реже, поскольку трансклапанный градиент давления в этом случае ниже. Разрушение эритроцитов протезированными клапанами - результат одновременного действия нескольких факторов: значительной силы сдвига, действующей на мембрану эритроцитов при турбулентном токе крови, особенно когда кровь под высоким давлением проталкивается через маленькое отверстие (например, при околоклапанной регургитации); прямого механического повреждения эритроцитов в момент закрытия запирающего элемента; отложения фибрина на участках, где опорное кольцо клапана неплотно прилегает к тканям сердца.

Тяжелый гемолиз возможен после закрытия дефекта межпредсердной перегородки типа *ostium primum* заплатой из синтетического материала. Умеренное сокращение срока жизни эритроцитов с легкой анемией или без анемии иногда наблюдается при тяжелом обызвествлении аортального клапана. Механический гемолиз обнаружен также у больных, перенесших аортобедренное и аортокоронарное шунтирование. В тяжелых случаях развивается тяжелая анемия, появляются ретикулоцитоз, шизоциты, снижается содержание гаптоглобина, повышается активность лактатдегидрогеназы, возникают гемоглобинемия и гемоглобинурия. Потеря железа с мочой (в виде гемоглобина или гемосидерина) может привести к его дефициту. При дефиците железа назначают внутрь препараты железа. Повышение уровня гемоглобина в результате такого лечения может снизить сердечный выброс и уменьшить интенсивность гемолиза. Ограничение физической активности также уменьшает интенсивность гемолиза. Если эти меры безуспешны, необходимо полностью устранить околоклапанную регургитацию или поменять протез.

Иммунные гемолитические анемии

Определение. Общие положения

Иммунный гемолиз обусловлен выработкой антител к эритроцитарным антигенам с последующим разрушением эритроцитов вследствие фагоцитоза или активации комплемента. Иммунный гемолиз может быть вызван как аллоантителами, так и аутоантителами. Различают внесосудистый иммунный гемолиз и внутрисосудистый иммунный гемолиз. Эффекторами внесосудистого иммунного гемолиза являются макрофаги.

При изоиммунных гемолитических анемиях антитела против антигенов эритроцитов больного или эритроциты, содержащие антигены, против которых у больного имеются антитела, попадают в организм больного извне. Это наблюдается при гемолитической болезни новорожденного.

Аллоиммунные гемолитические анемии. К ним относится гемолиз при трансфузии эритроцитов, несовместимых по системе АВО, резус или какой-нибудь другой системе, против которой у больного имеются антитела. Различают тяжелые и легкие трансфузионные реакции.

Тяжелые трансфузионные реакции обусловлены антителами класса иммуноглобулина М к эритроцитарным антигенам А и В. Взаимодействие антител с эритроцитами вызывает активацию комплемента и внутрисосудистый гемолиз, который сопровождается выходом в плазму свободного гемоглобина, образованием метгемальбумина (коричневого пигмента) и гемоглобинурией. Сразу после переливания несовместимой эритроцитарной массы возникают лихорадка, озноб, боль в спине и в груди. Эти симптомы могут возникнуть при переливании даже небольшого количества эритроцитарной массы. В тяжелых случаях развиваются острая почечная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и шок. Прогноз зависит от титра антител к эритроцитарным антигенам А и В в сыворотке реципиента и объема перелитой эритроцитарной массы. При появлении признаков трансфузионной реакции переливание эритроцитарной массы немедленно прекращают.

Отбирают пробы эритроцитарной массы и крови реципиента для микроскопии и посева. Флакон с эритроцитарной массой не выбрасывают. Его отправляют в центр переливания крови вместе с пробой крови реципиента для проведения прямой пробы Кумбса, повторного определения антигенов систем АВО и Rh и индивидуальной совместимости.

Аутоиммунные гемолитические анемии. При аутоиммунной гемолитической анемии антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена эритроцитов.

Аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинидами (антителами). Тепловые антитела почти всегда относятся к классу иммуноглобулина G, иногда к классу A и совсем редко к классу M. Существует два механизма гемолиза эритроцитов иммуноглобулин-G-антителами: иммунная адгезия эритроцитов к макрофагам, опосредованная как самими антителами, так и компонентами комплемента, адсорбированными на мембране эритроцита (основной механизм), и активация комплемента, завершающая повреждение мембраны эритроцита. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами может развиваться в любом возрасте, но чаще наблюдается у взрослых, особенно у женщин. У 25% больных эта анемия является симптоматической на фоне гемобластозов, системных заболеваний соединительной ткани (особенно системная красная волчанка). При наиболее тяжелой форме заболевание начинается остро, повышается температура, появляется слабость, желтушность кожных покровов и слизистых. При хроническом течении заболевания вследствие повышенного разрушения эритроцитов наблюдается увеличение селезенки, у половины больных увеличена печень. Возможна также иммунная тромбоцитопения. В этом случае заболевание называют синдромом Эванса, оно характеризуется наличием аутоантител и к тромбоцитам, и к эритроцитам, изредка наблюдается тромбоз вен.

В анализах крови отмечается нормохромная анемия, ретикулоцитоз (рис. 39, 40, см. цветную вклейку), количество лейкоцитов определяется тем

заболеванием, на фоне которого имеется аутоиммунная гемолитическая анемия, количество тромбоцитов в норме или имеется тромбоцитопения. В миелограмме имеется раздражение «красного ростка» (рис. 41-45, см. цветную вклейку). Выявляют снижение осмотической резистентности эритроцитов, повышение кислотоустойчивости эритроцитов. Повышается содержание билирубина за счет непрямой фракции. Прямая проба Кумбса положительна более чем в 98% случаев. Как правило, обнаруживают иммуноглобулин G в сочетании с C3 или без него. При отрицательной прямой пробе Кумбса антитела к эритроцитам можно обнаружить при помощи агрегат-гемагглютационного теста. Кроме того, следует помнить, что при тяжелой иммунной гемолитической анемии, равно как и при очень легком течении, антитела могут не определяться.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами встречается редко. Начало заболевания чаще спокойное. Характеризуется внутри-сосудистым гемолизом (выделение черной мочи), возможно развитие тромбозов периферических вен и мезентериальных сосудов. У некоторых больных увеличена печень и(или) селезенка.

Отмечается повышение содержания несвязанного гемоглобина в плазме крови, отрицательная проба Кумбса и положительная проба Хема, позволяющая определять повышенную чувствительность оболочки эритроцитов к воздействию комплемента.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодowymi агглютинидами. Холодовые агглютинины - это чаще иммуноглобулин M, реже смесь иммуноглобулинов разных классов, которые вызывают максимальную агглютинацию эритроцитов при 4,0 °C. Холодовые агглютинины в низком титре (не более 1:64) могут обнаруживаться у здоровых людей, они чаще поликлональные. Симптоматическая форма аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодowymi агглютинидами наблюдается при гемобластозах, микоплазменной пневмонии, инфекционном мононуклеозе, гриппе, аденовирусной инфекции,

хроническом гепатите. Холодовые антитела, реагирующие преимущественно с эритроцитами взрослого (анти-I-антитела), характерны для доброкачественной моноклональной гаммапатии и мико-плазменных инфекций. Антитела, реагирующие преимущественно с фетальными эритроцитами, называют анти-1-антителами. Они характерны для лимфом высокой степени злокачественности и инфекционного моноклеоза. Следует отличать холодные агглютинины от криоглобулинов. Холодовые агглютинины - это иммуноглобулины, которые связываются с эритроцитарными антигенами при температуре ниже 37,0 °С. В отличие от холодных агглютининов крио-глобулины не связываются с эритроцитарными антигенами, они преципитируют при низких температурах. В анализах крови отмечается анемия, ретикулоцитоз. При комнатной температуре агглютинация эритроцитов выражена настолько, что их невозможно подсчитать. В сыворотке крови - повышение непрямого билирубина, обнаруживаются холодные агглютинины. Прямая проба Кумбса с антителами к иммуноглобулинам обычно отрицательна, с антителами к комплементу может быть положительной.

Препаратом первой линии для лечения тепловых форм аутоиммунной гемолитической анемии является [преднизолон](#). При отсутствии эффекта и развитии осложнений от глюкокортикостероидной терапии производят спленэктомию. Иногда предлагается использовать [циклоспорин А](#).

Анемия у пациентов с гемобластозами

Этиология. Патогенез. Пути коррекции

Анемия является частым осложнением у пациентов с гемобластозами. Существует несколько основных механизмов, лежащих в основе развития анемического синдрома. У пациентов с гемобластозами, сопровождающимися поражением костного мозга, возможно вытеснение эритроидного пула клетками опухоли. Разумеется, интенсивная и длительная полихимиотерапия также угнетает образование клеток красной крови. Кроме того, достаточно часто могут играть роль механизмы, присущие анемии

хронических болезней: увеличение количества про-и противовоспалительных цитокинов, задержка всасывания железа в кишечнике и высвобождения его макрофагами, а также сниженная продукция ЭПО. Таким образом, врач-гематолог должен иметь в виду, что патогенез анемии у пациента с гемобластозом является сложным и многокомпонентным. Возможно участие патогенетических механизмов всех трех групп анемий, рассматриваемых в данной монографии. Кроме того, длительные и частые госпитализации пациентов с заболеваниями системы крови, а также необходимость мониторингования лечебного процесса и неизбежное в подобных ситуациях частое взятие небольших количеств крови с целью последующего анализа приводят к ятрогенному железо-дефициту. В то же время медикаментозная терапия может приводить к дефициту витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Способы коррекции анемии в гематологическом стационаре. Традиционным способом коррекции анемии в гематологических отделениях являются гемотрансфузии (эритроцитарная масса, отмые эритроциты). Однако у некоторых отдельных групп пациентов с заболеваниями системы крови может быть поставлен вопрос о применении ЭСА. Прежде чем рассмотреть этот вопрос, необходимо обозначить группу пациентов, где такое лечение противопоказано. Прежде всего, это хронические лейкозы миелоидной направленности (хронический миелолейкоз, эссенциальная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия). Противопоказание является следствием того, что клетки эритроидного ряда и предшественники миелопоэза весьма близки и имеют схожий рецепторный аппарат. Теоретически возможно стимулирующее влияние ЭСА на патологический клон перечисленных выше заболеваний. Однако следует подчеркнуть, что ни экспериментального, ни клинического подтверждения этой гипотезы не существует.

Отчасти предположение о схожести рецепторного аппарата клеток-предшественников эритроидного ростка с опухолевым клоном может быть применено к острым лейкозиям, кроме того, пациенты с острой лейкозией обычно получают массивную полихимиотерапию с резко выраженным

ингибирующим действием на все ростки гемопоэза, поэтому весьма вероятна ситуация, когда для действия ЭСА не окажется клеток-мишеней. Однако нами установлена относительная эффективность применения ЭСА даже у пациентов, подвергающихся аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток (имеются в виду пациенты с множественной миеломой и злокачественными лимфомами).

Весьма противоречивой является ситуация применения ЭСА у больных с миелодиспластическим синдромом. С одной стороны, приведенный выше теоретический посыл об общем рецепторном аппарате клеток-предшественников эритропоэза и клеток злокачественного клона здесь также верен. Однако, как и в ситуации с острыми лейкозами, экспериментальные и клинические проявления влияния ЭСА на опухолевый клон также отсутствуют либо являются спорными и неполными. Кроме того, необходимо иметь в виду, что собственно анемия (дефицит гемоглобина и клеток красной крови) - главнейший фактор, отвечающий за страдания этой большой группы больных. Именно поэтому попытки применить ЭСА у больных с миелодиспластическим синдромом являются регулярными, однако успех наблюдается далеко не всегда. Суммируя результаты этих попыток, можно сказать, что успех отмечается лишь у 20-40% пациентов.

При этом наилучшие результаты получены у пациентов с рефрактерной анемией и с рефрактерной анемией с избытком кольцевидных сидеробластов (44% пациентов ответили на терапию). Наихудшие же результаты получены у больных с формами миелодиспластического синдрома, сопровождающимися бластозом. Вероятно, не следует пытаться таким пациентам применять препараты ЭСА, то же относится к группе больных с обнаруженными цитогенетическими аномалиями. В то же время попытка применения такой терапии у пациентов с рефрактерной анемией и с рефрактерной анемией с избытком кольцевидных сидеробластов, безусловно, оправдана, так как в случае успеха решает все проблемы больного (пациент обычно, кроме

анемического синдрома, не страдает ничем). В случае же неуспеха можно будет проводить гемозаместительную терапию.

Миелодиспластический синдром - единственная группа заболеваний, где перед назначением ЭСА необходимо проверить концентрацию эндогенного ЭПО: препараты не назначаются при концентрации выше 500 МЕ/мл.

Целевой группой гематологических больных для назначения препаратов ЭСА являются пациенты с лимфомами (как с лимфомой Ходжкина, так и неходжкинскими) и множественной миеломой. Если наличие анемии не связано с гемолизом, а также нехваткой витамина В₁₂, фолиевой кислоты или железа, лечение успешно более чем у 50% пациентов. Если же связано, перечисленные выше дефициты легко устранимы. Дозы и режимы введения препаратов ЭСА подробно описаны в главе «Анемия хронических болезней» и применимы в гематологической клинике. Наиболее часто применяется [эпоэтин альфа](#) - эральфон. В настоящее время оптимальными представляются режимы 12 000 МЕ 3 раза/нед или 20 000-40 000 МЕ 1-2 раза/нед, поскольку это позволяет эффективно мониторировать терапию и быстро достигать ответа на лечение.

Гемозаместительная терапия применяется у всех пациентов, у которых неприменимо или неэффективно лечение ЭСА. При этом необходимо помнить о наличии гемотрансмиссивных инфекций (гепатиты, вирус иммунодефицита человека и др.) и учитывать возможность трансфузионных реакций. Однако длительные трансфузии приводят к избытку железа в организме, который потенциально опасен для органов и систем (печень, сердце и др.). Каждая трансфузия 250 мл эритроцитарной взвеси, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Соответственно после 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается по меньшей мере вдвое. Избыток железа, не использованный для нужд эритропоэза, доставляется трансферрином в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят

к переполнению железом емкостей трансферрина и клеток печени и, как результат, появлению в плазме крови железа, не связанного с трансферрином, накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения запасов железа, в том числе в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии. Последняя проявляется аритмиями, нарушением сократительной способности сердца. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза/цирроза печени, сахарного диабета и других эндокринопатий.

Существуют критерии диагностики посттрансфузионной перегрузки железом.

- Лабораторные критерии:

- стойкое повышение уровня сывороточного ферритина (свыше 1000 мкг/л) в отсутствие очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;

- снижение уровня сывороточного трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки;

- повышение коэффициента насыщения трансферрина железом (>60%);

- повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина - «дефераловый тест»).

- Морфологические и биохимические критерии: повышенное количество сидеробластов в костном мозге, отложения гемосидерина в тканях, высокая концентрация железа в ткани печени (>3-7 мг/г сухого веса, при норме 0,17-1,8 мг/г сухого веса).

- Радиологические критерии: магнитно-резонансная томография печени и сердца по специальной программе позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии.

Пациентам, получающим регулярную транс-фузионную терапию, рекомендуется проводить хелаторную терапию с целью связывания и элиминации железа ([деферазирокс](#)).

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и(или) пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение уровня сывороточного креатинина. В редких случаях при назначении высоких доз деферазирокса наблюдается стойкое повышение креатинина, требующее коррекции дозы хелатора.

У больных, ожидающих аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, хелаторная терапия проводится до момента трансплантации.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Шилова Е.Р. Современные возможности терапии больных апластической анемией // Вестн. гематол. - 2008. - Т. 4. - №1. - С. 33-43.
2. Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. - М.: Ньюдиамед, 2005. - Т. 3. - 415 с.
3. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 165 с.
4. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. - М.: Бином, 1997. - С. 57-63.
5. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Демихова Е.В. и др. Распространенность дефицита железа у беременных женщин // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2002. - №1. - С. 21-23.
6. Дэнхэм М.Дж., Чанарин И. (ред.). Болезни крови у пожилых. - М.: Медицина, 1989. - 352 с.
7. Зенина М.Н., Козлов А.В., Бессмельцев С.С., Котова Т.Н. Морфометрический анализ в диагностике врожденных микросфероцитозов. www.medline.ru // Гематология. - 2011, май. - Т. 12. - С. 448-457.

8. Льюис С., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая лабораторная гематология / Пер. с англ. под ред. А.Г. Румянцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 670 с.
9. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Метаболизм железа и его регуляция // Дефицит железа и железodefицитная анемия у детей. - М.: Славянский диалог, 2001. - С. 7-24.
10. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемия у детей: руководство для врачей. - СПб.: Питер, 2001. - 384 с.
11. Пивник А.В., Подберезин М.М., Кременецкая А.М. Клинико-гематологическая характеристика различных форм анемий // Гематол. и трансфузиол. - 2000. - Т. 45. - №2. - С. 3-7.
12. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях // Клиническая онкогематология. - 2012. - Т. 5. - №4. - С. 296-304.
13. Рукавицын О.А. (ред.). Гематология. - СПб.: Скиф, 2007. - 911 с.
14. Рукавицын О.А. (ред.). Анемии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 217 с.
15. Рукавицын О.А. (ред.). Гематология. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 784 с.
16. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 400 с.
17. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. - СПб.: Невский диалект, 2000. - С. 93-100.
18. Babior B.M. The megaloblastic anemias // Williams Hematology 6th ed. / eds E. Butler, M.A. Lichtman, B.S. Coller et al. - N.Y., 2001. - Ch. 37. - P. 305-318.
19. Vacigalupo A., Drand R., Oneto R. et al. Treatment of acqu-red aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Marrow Transplantayion experience // Semin. Hematol. - 2000. - Vol. 37. - P. 69-80.

20. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomized trials // *Lancet*. - 2009. - Vol. 373. - P. 1532-1542.
21. Cartwright G.E., Wintrobe M.M. The anemia of infection: a review // *Adv. Intern. Med.* - 1952. - Vol. 5. - P. 165-226.
22. Collins A., Li S., St Peter W. et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39% // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - Vol. 12. - P. 2465-2473.
23. Cook J.D., Skikne B.S. Iron deficiency: definition and diagnosis // *J. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 226. - P. 349-355.
24. Duffy T., Palek J. Evaluation of anemia in an adult and adolescent // *Curr. Pract. Med.* - 1999. - Vol. 2. - P. 973-985.
25. Erwin H., Kemna M., Tjalsma H. et al. Heparin: from discovery to differential diagnosis // *Haematologica*. - 2008. - Vol. 93. - N. 1. - P. 90-97.
26. Fleming R.E., Sly W.S. Heparin: a putative iron regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease [editorial] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. - 2001. - Vol. 98. - P. 8160-8162.
27. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. - 2003. - Vol. 102. - P. 783-788.
28. Ganz T., Nemeth E. Heparin and iron homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta*. - 2012. - Vol. 1823. - N. 9. - P. 1434-1443.
29. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes // *Br. J. Cancer*. - 2010. - Vol. 102. - P. 301-315.
30. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - Vol. 20. - P. 4083-4107.
31. Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt // *Blood*. - 2000. - Vol. 96. - N. 13. - P. 4020-4027.

32. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism // Biochem. J.
- 2011. - Vol. 434. - N. 3. - P. 365-381.

Дополнительные иллюстрации

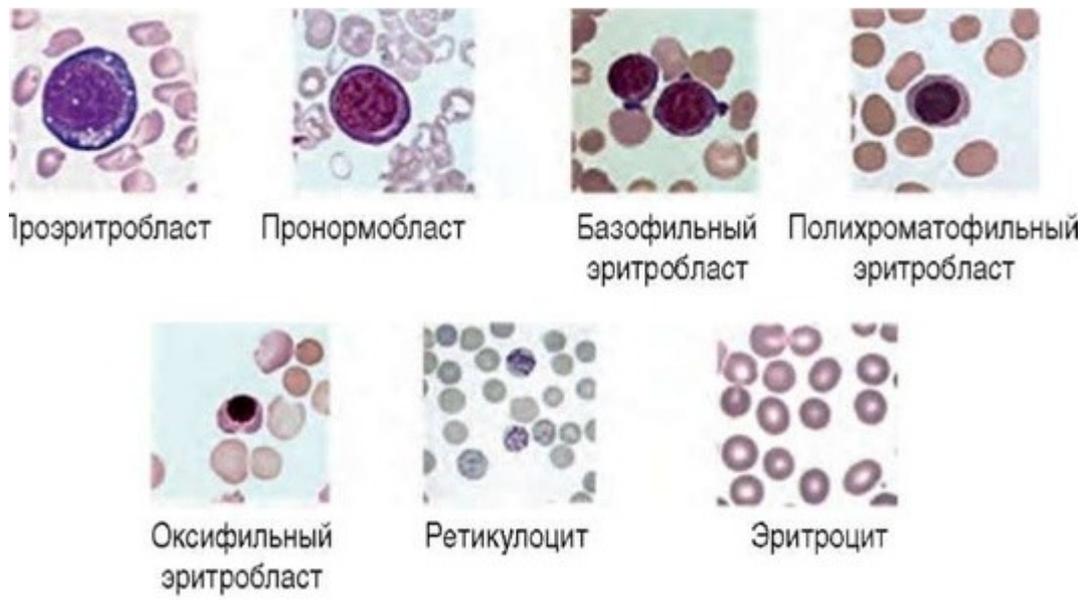


Рис. 3. Стадии эритроидной дифференциации



Рис. 9. Морфологические варианты эритроцитов

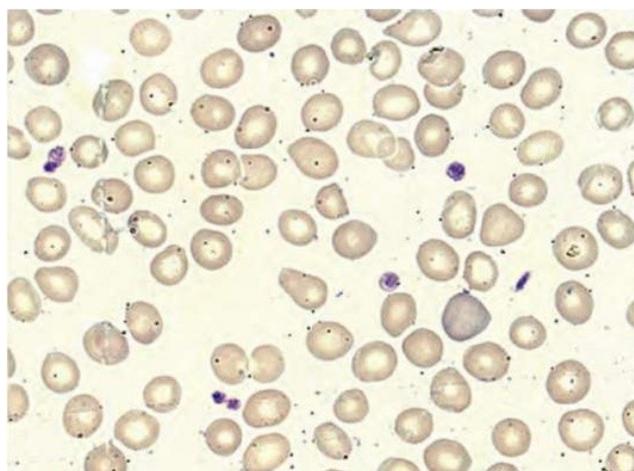


Рис. 15. Железodefицитная анемия. Мазок периферической крови. Анизоцитоз эритроцитов, микроцитоз. Выраженная гипохромия эритроидных клеток. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

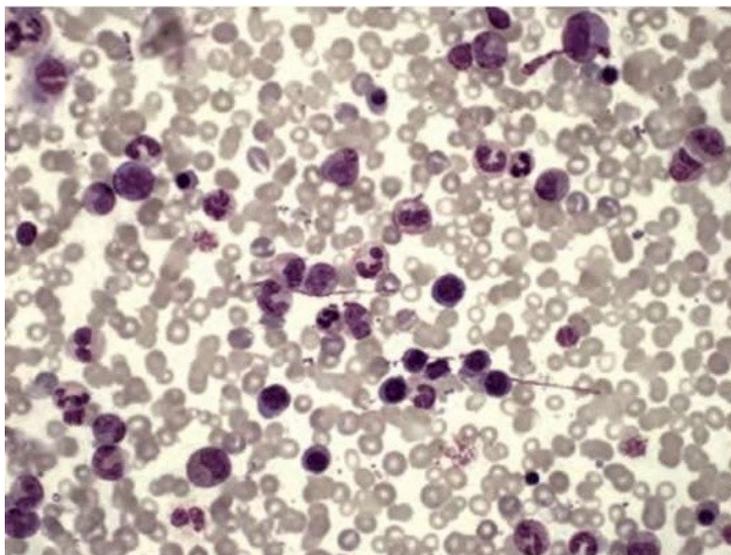


Рис. 16. Острая постгеморрагическая анемия, увеличение числа нормобластов. Препарат костного мозга. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

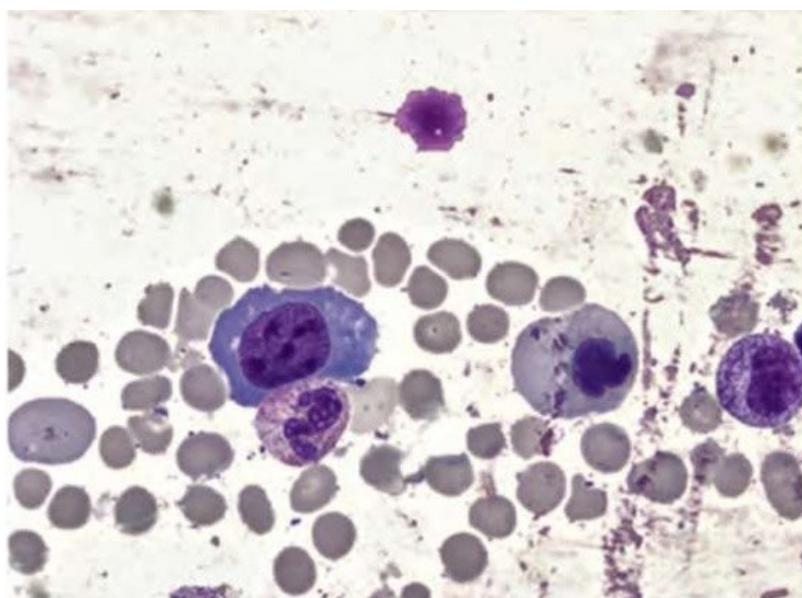


Рис. 17. В₁₂-дефицитная анемия. Костный мозг. Мегалобласты. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

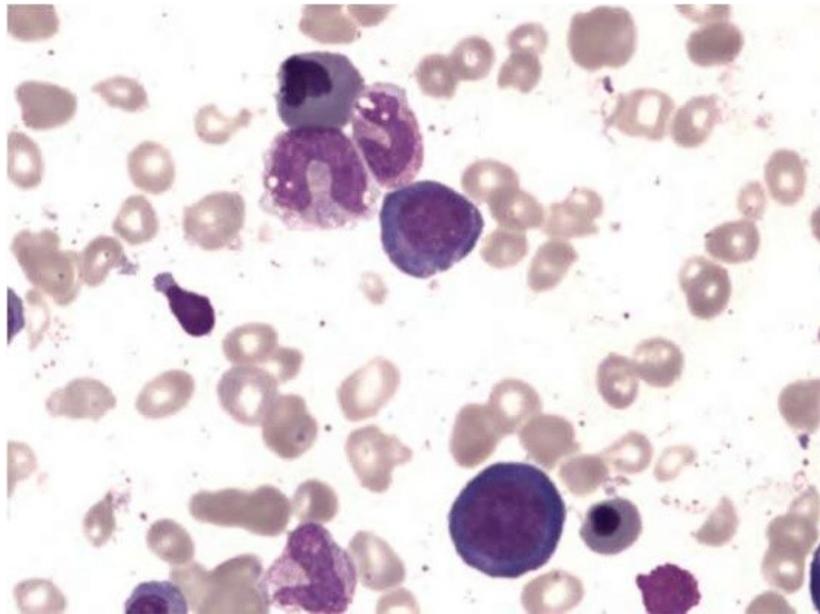


Рис. 18. В₁₂-дефицитная анемия. Костный мозг. Мегалобласты. Гигантские палочкоядерные нейтрофилы. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100

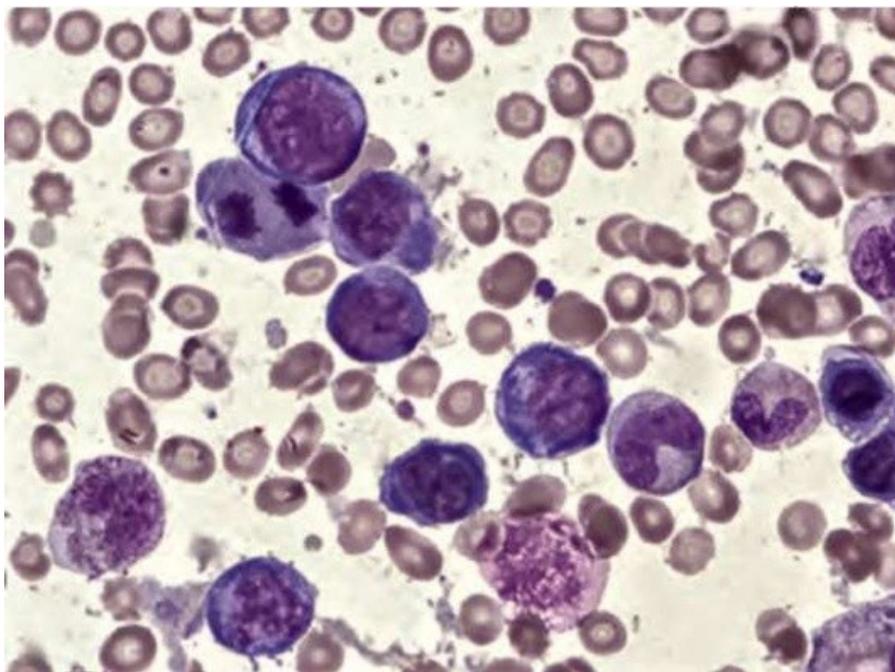


Рис. 20. В₁₂-дефицитная анемия. Костный мозг. Множественные базофильные мегалобласты - «синий костный мозг». Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100

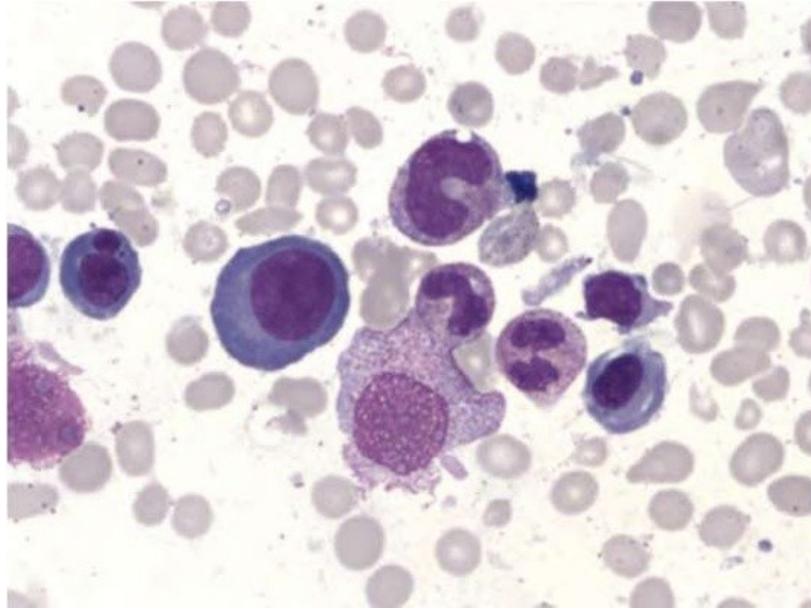


Рис. 21. В₁₂-дефицитная анемия. Препарат костного мозга. Мегалобластный тип кроветворения. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100

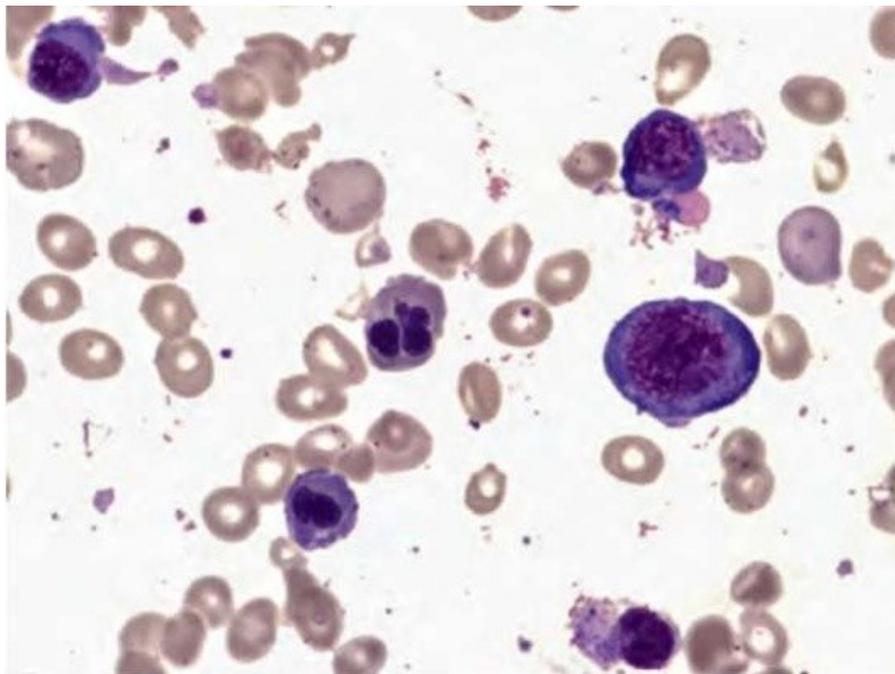


Рис. 22. В₁₂-дефицитная анемия. Препарат костного мозга. Множественные базофильные мегалобласты - «синий костный мозг». Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100

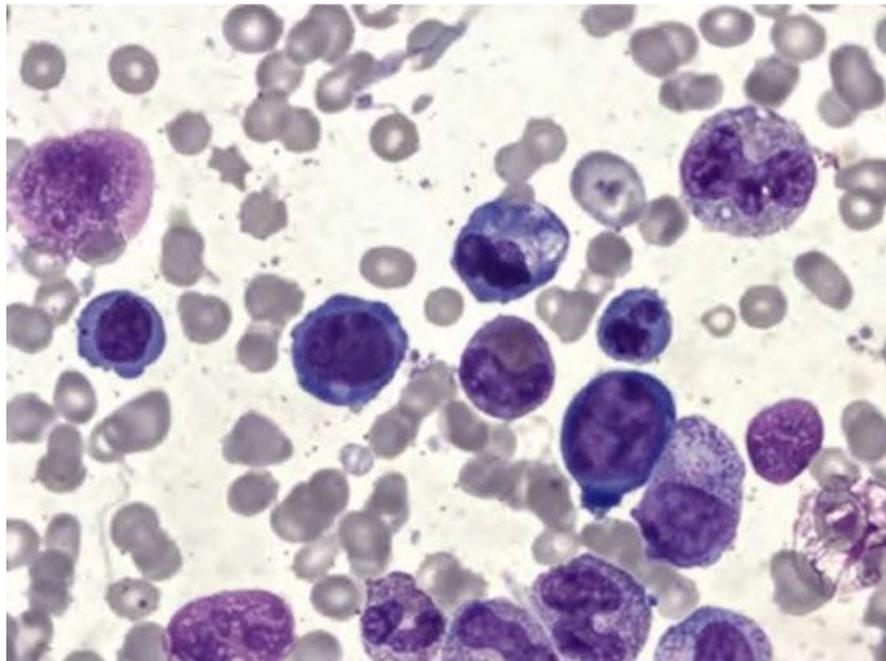
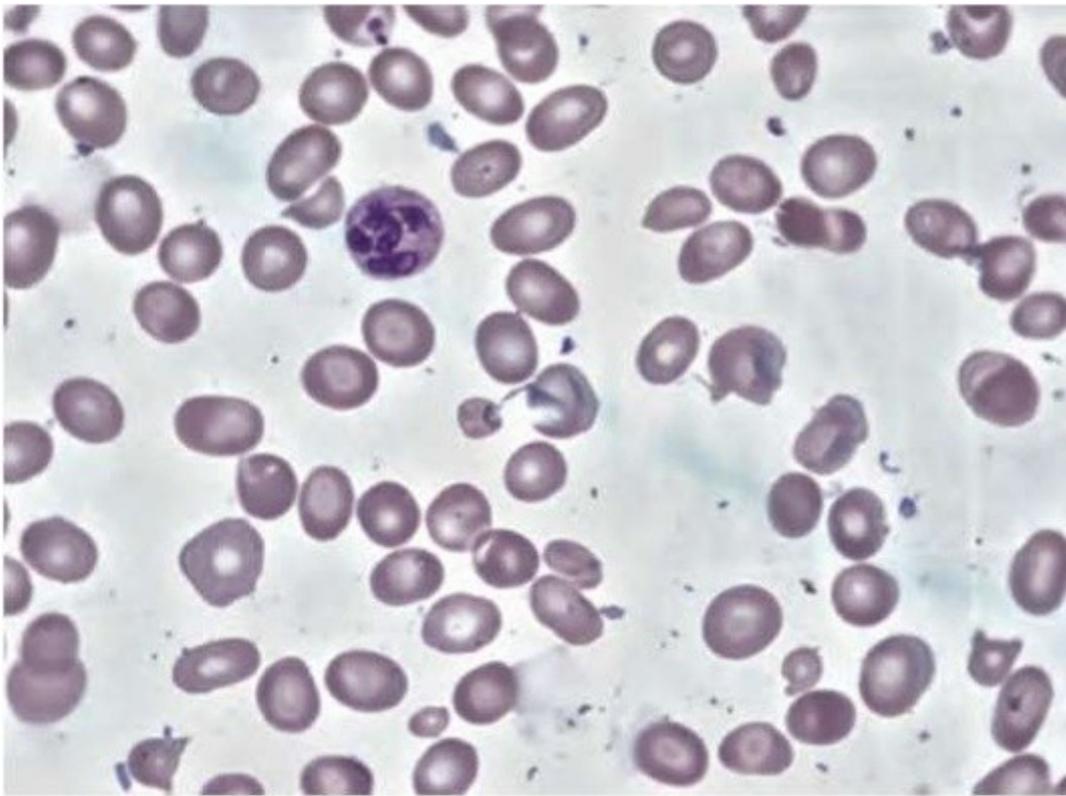
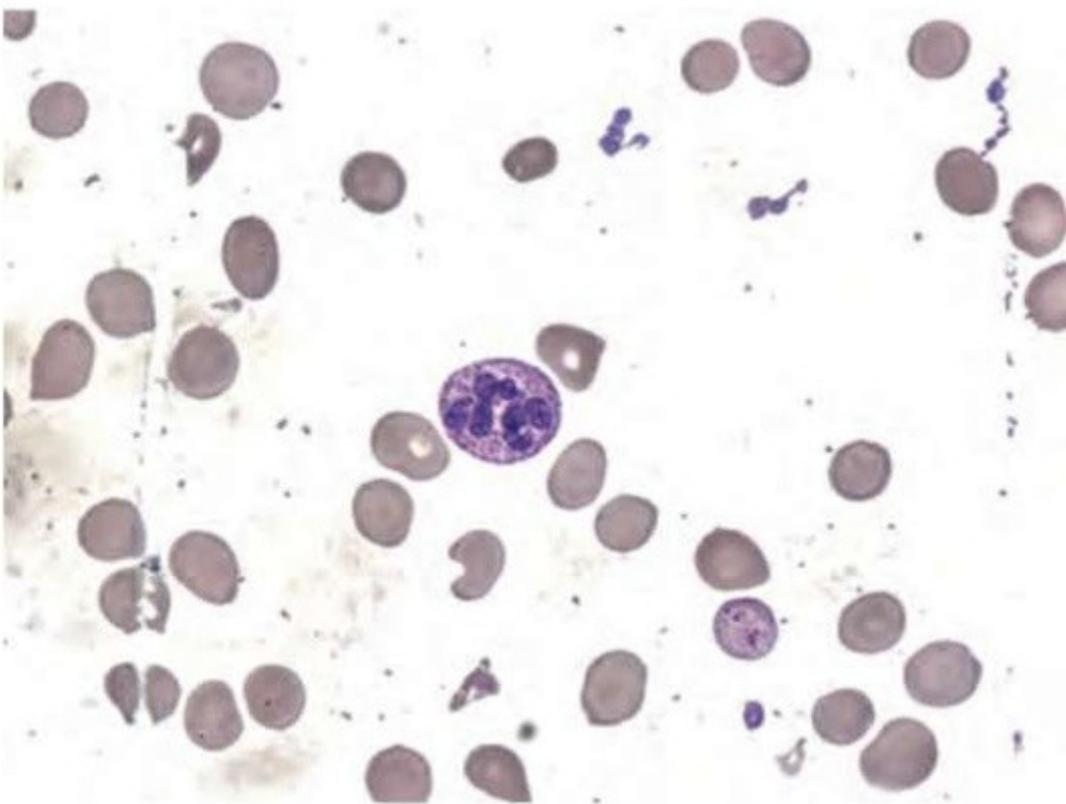


Рис. 23. В₁₂-дефицитная анемия. Препарат костного мозга. Мегалобласты, гигантские палочкоядерные нейтрофилы. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100



а



б

Рис. 24. В₁₂-дефицитная анемия. Препарат костного мозга. Множественные мегалобласты. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100 (а, б)

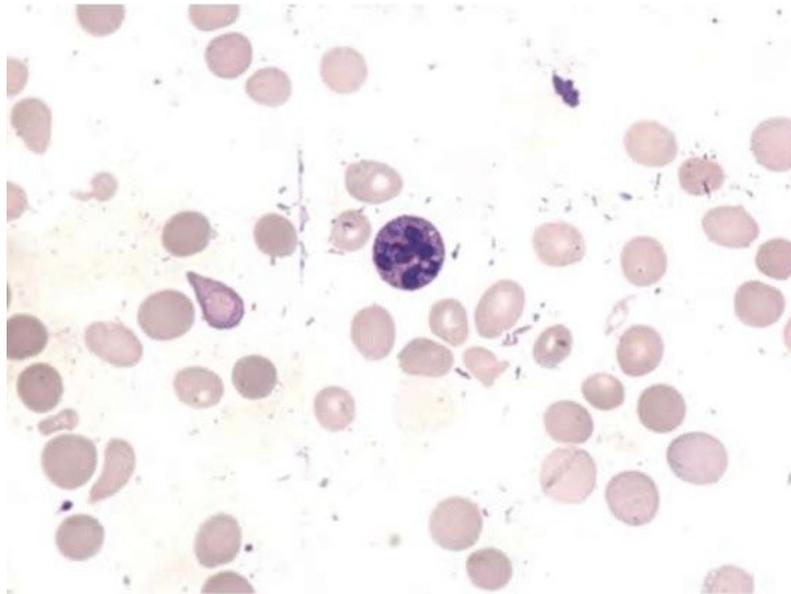


Рис. 25. В₁₂-дефицитная анемия. Костный мозг. Окр. по Романовскому-Гимзе.
Ув. ×100

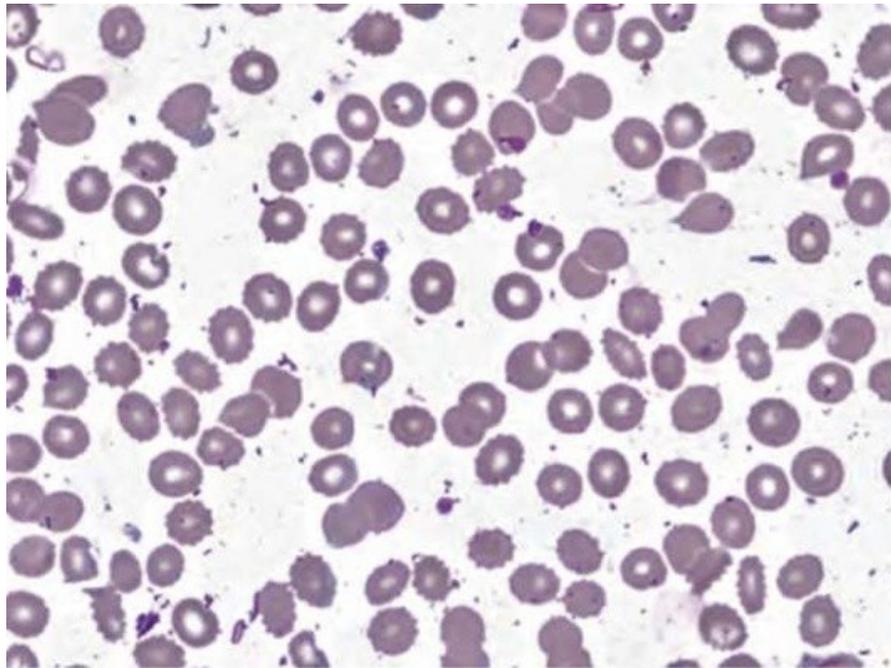


Рис. 27. Хроническая почечная недостаточность. Периферическая кровь.
Эхиноциты. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. ×100

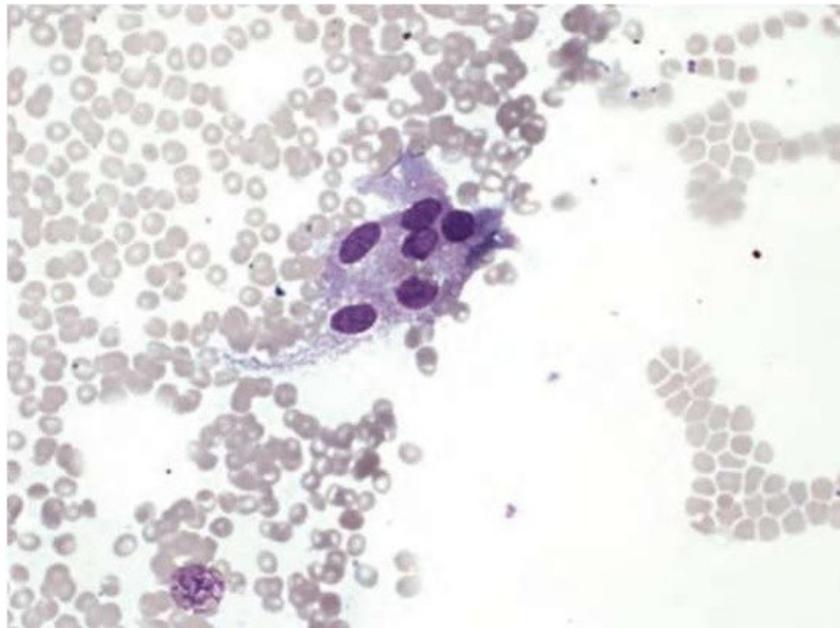


Рис. 28. Апластическая анемия. Пунктат костного мозга. Скопление ретикулярных клеток. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 50$

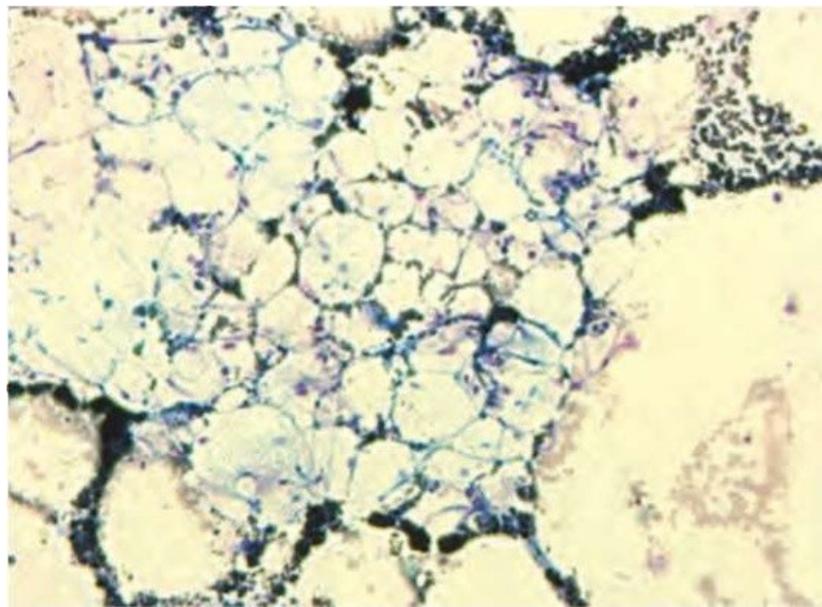


Рис. 29. Апластическая анемия. Пунктат костного мозга. Увеличение участков стромы и резкое уменьшение числа кроветворных клеток в участках синцития. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 20$

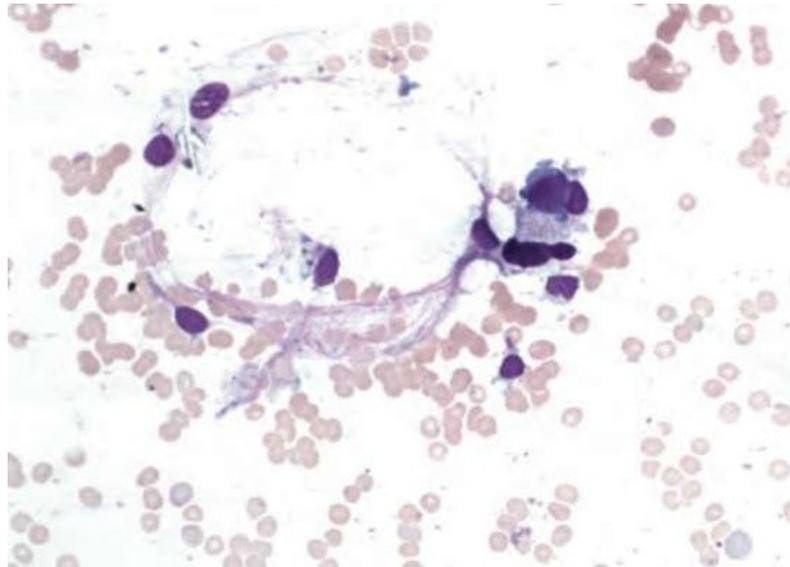


Рис. 30. Апластическая анемия. Пунктат костного мозга. Ретикулярные клетки, тучная клетка. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 50$

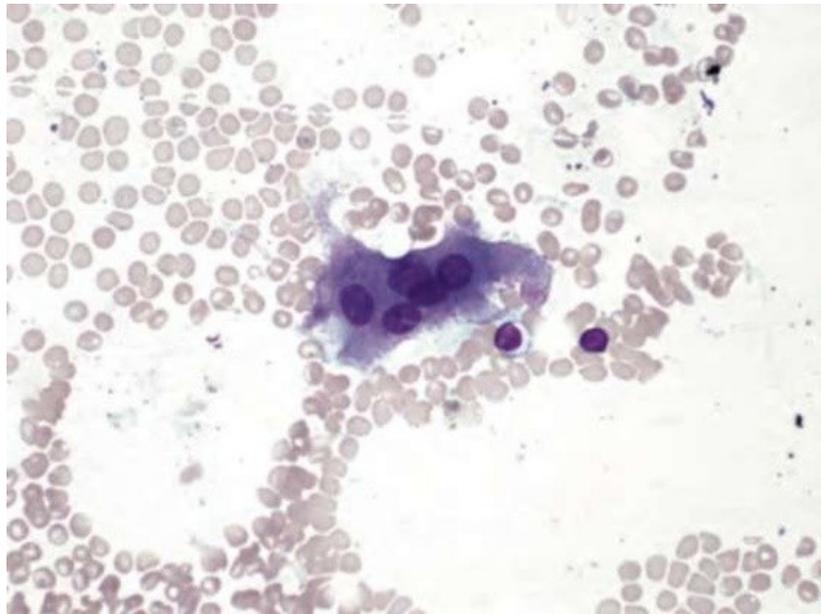


Рис. 31. Апластическая анемия. Пунктат костного мозга. Остеокласты. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 50$

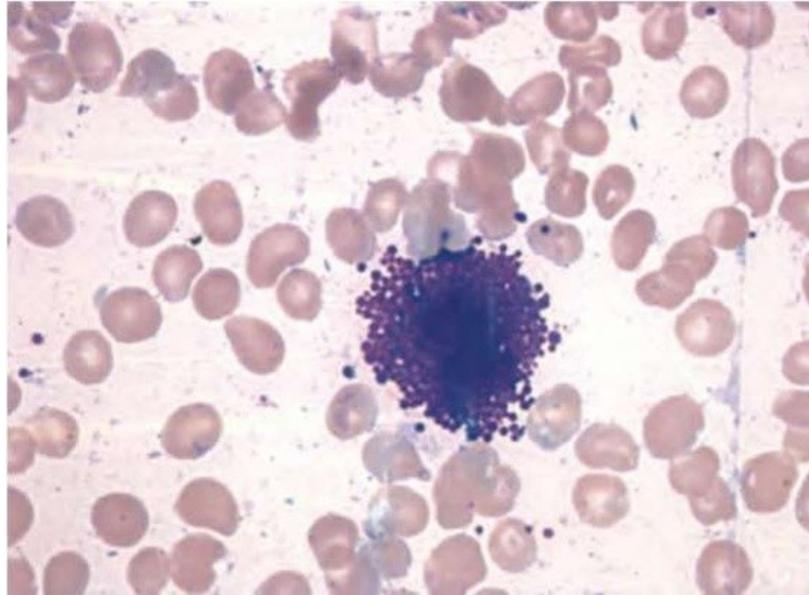


Рис. 32. Апластическая анемия. Трепанобиоптат костного мозга. Небольшие участки кроветворения на фоне значительного снижения клеточности костного мозга и замещения кроветворной ткани жиром

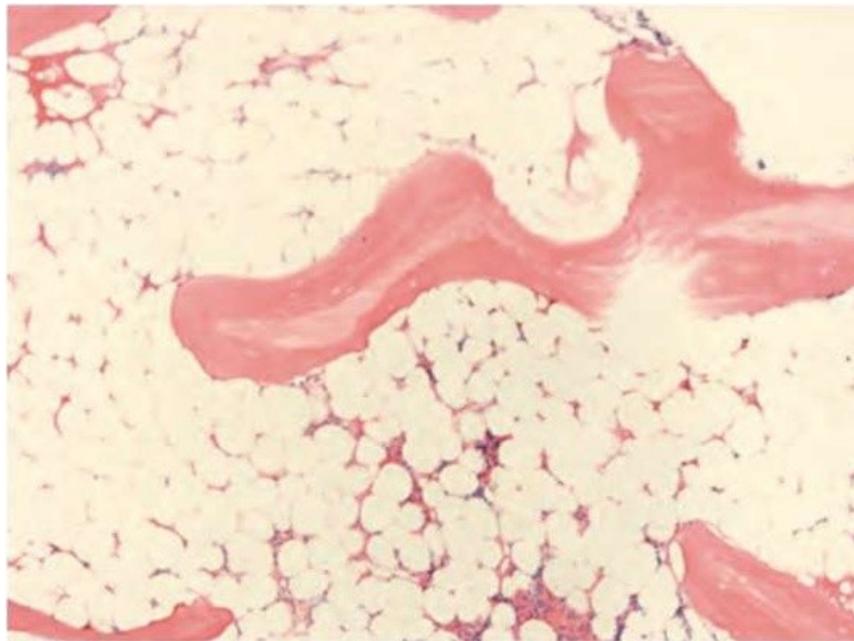


Рис. 33. Апластическая анемия. Пунктат костного мозга. Тучная клетка. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

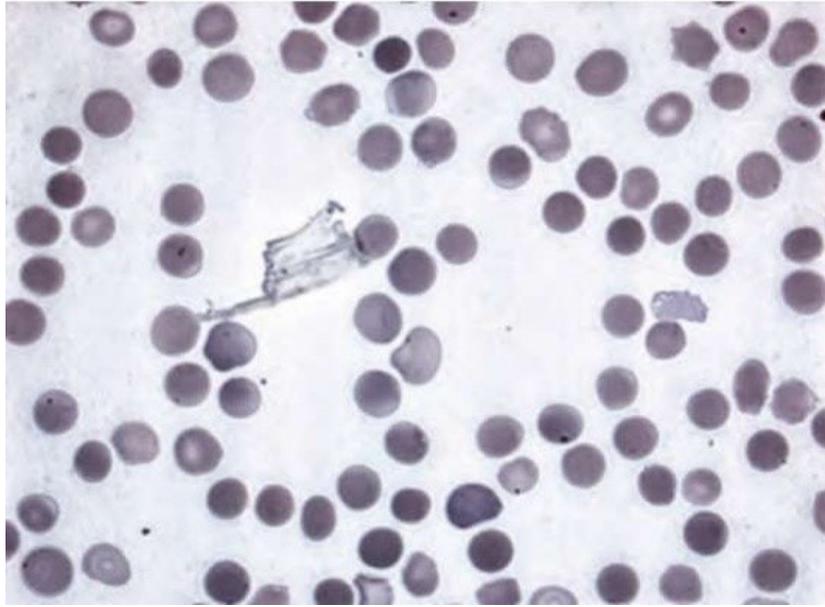


Рис. 34. Наследственный микросфероцитоз. Микросфероциты в мазке периферической крови. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

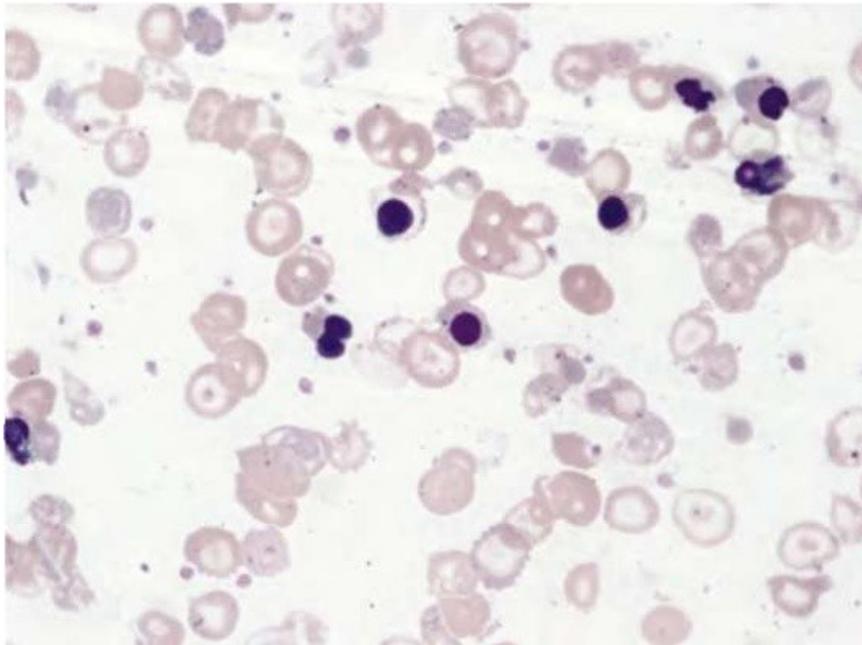


Рис. 35. Большая талассемия. Периферическая кровь. Микроцитоз, мишеневидные эритроциты и нормобласты, выраженная гипохромия. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 50$

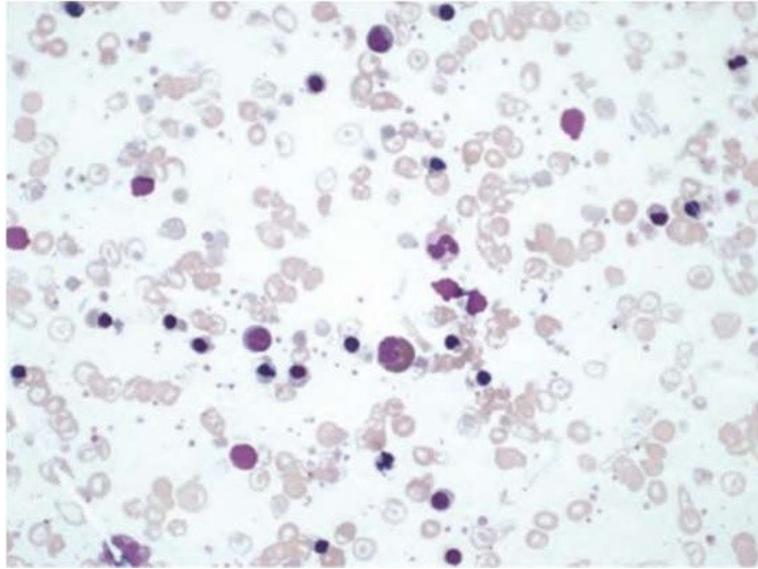


Рис. 36. Большая талассемия. Периферическая кровь. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

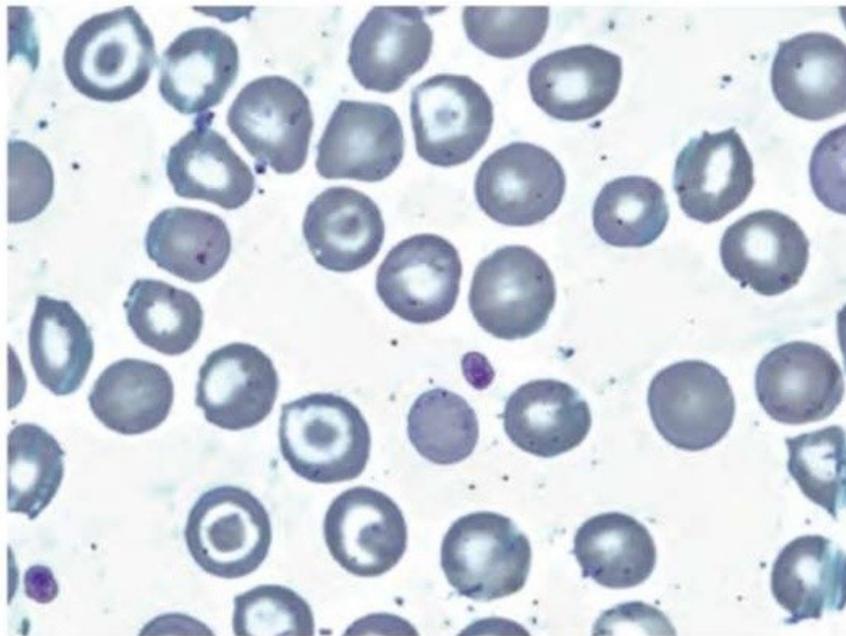


Рис. 37. Большая талассемия. Периферическая кровь. Множественные мишеневидные эритроциты. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

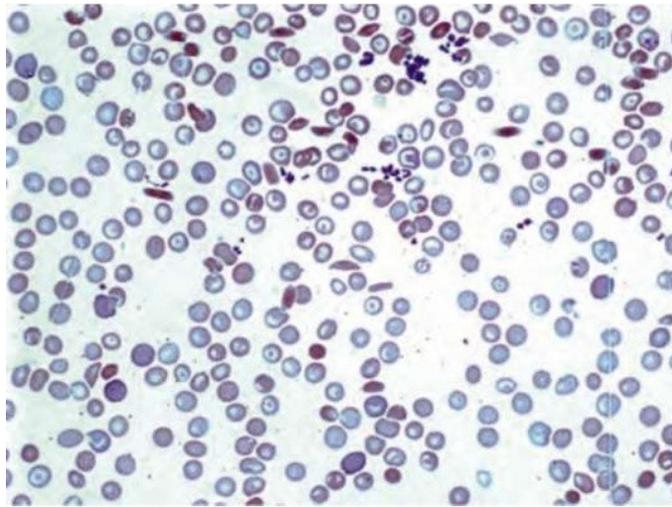


Рис. 38. Серповидноклеточная анемия. Периферическая кровь. Серповидные и мишеневидные эритроциты. Выраженная гипохромия эритроцитов. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

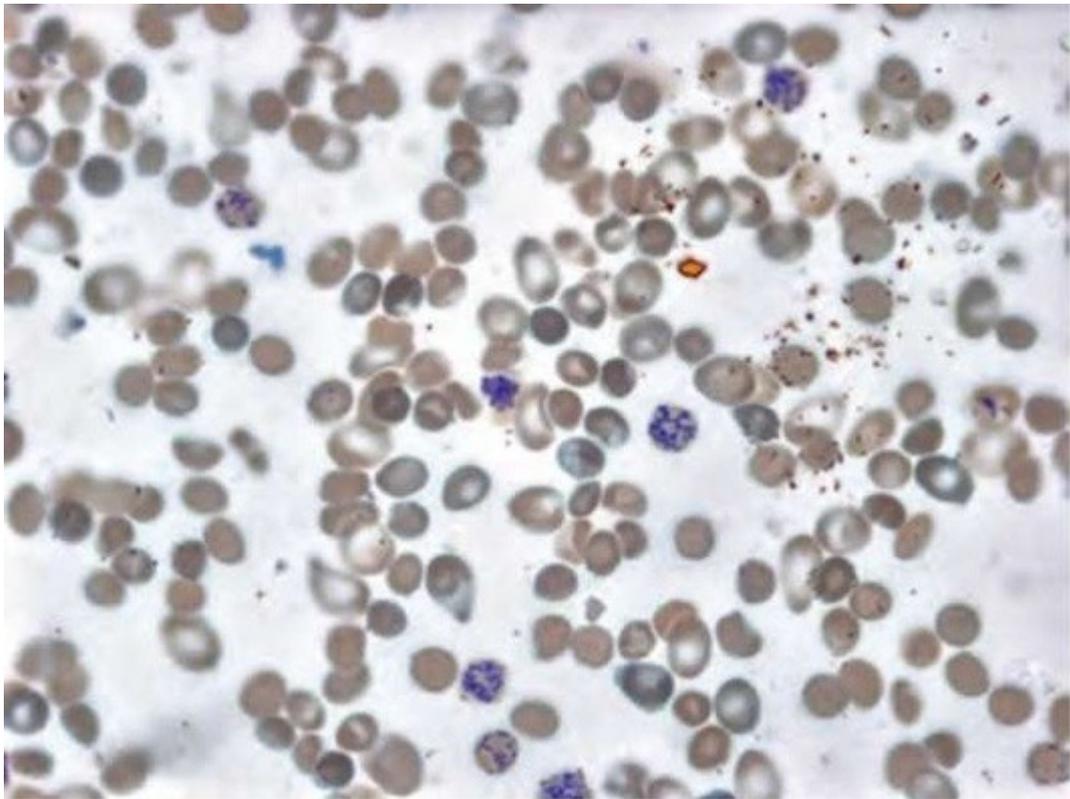


Рис. 39. Гемолитическая анемия. Пунктат костного мозга. Усиление эритроидного ростка. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 50$

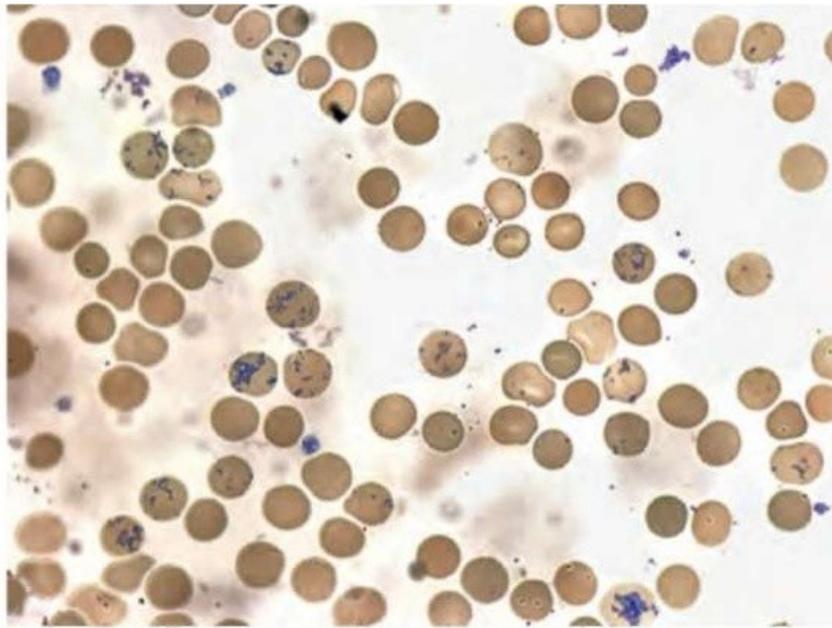


Рис. 40. Гемолитическая анемия. Пунктат костного мозга. Усиление эритроидного ростка. Эритрофаг. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 50$

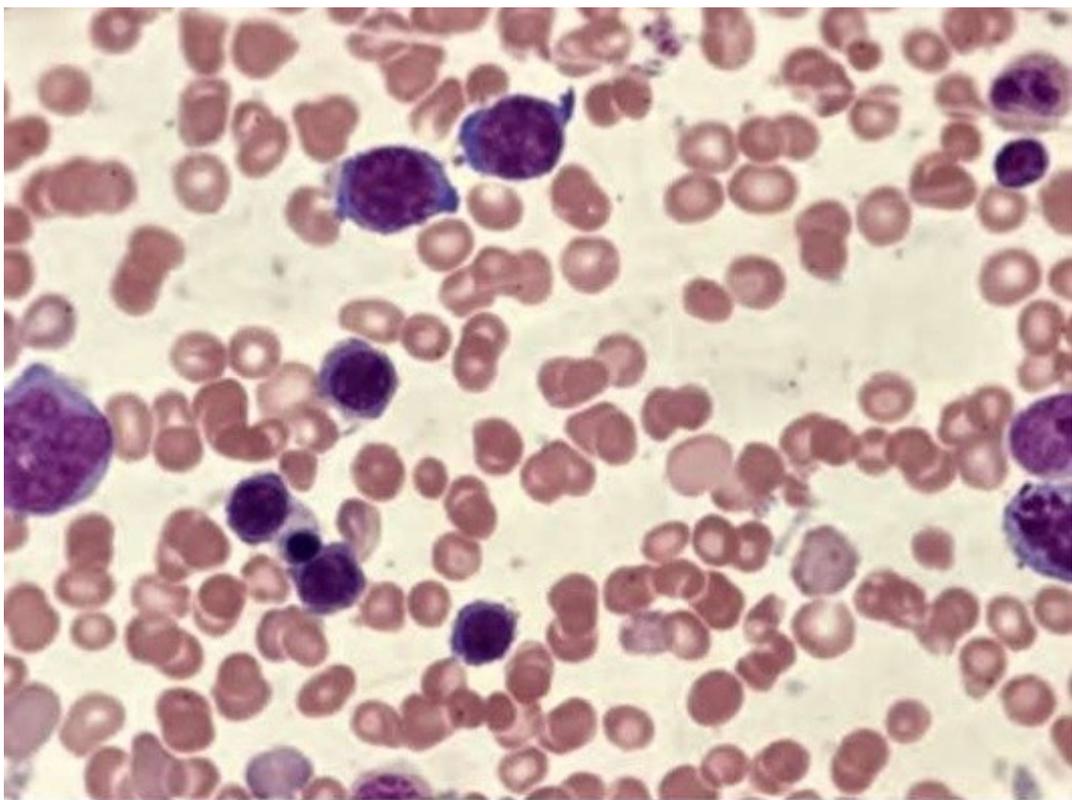


Рис. 41. Гемолитическая анемия. Пунктат костного мозга. Усиление эритроидного ростка. Базофильные нормобласты. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

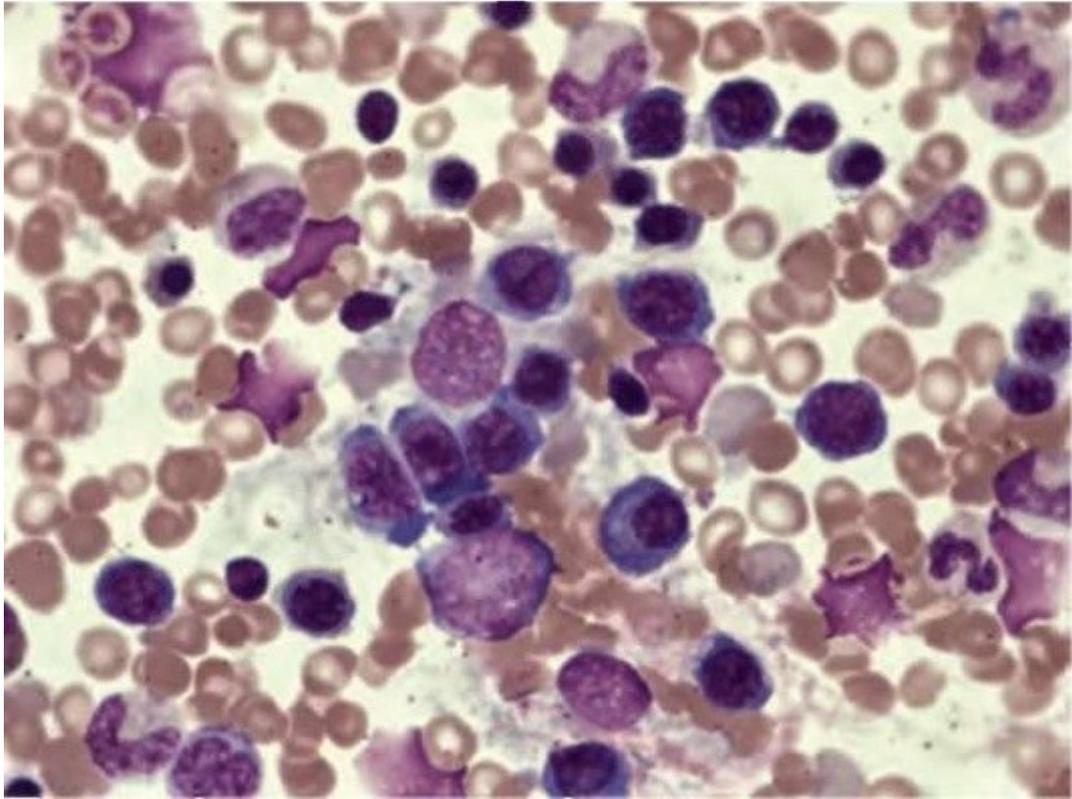


Рис. 42. Гемолитическая анемия. Ретикулоцитоз в периферической крови.
Окр. Бриллиантовым крезилковым синим. Ув. $\times 100$

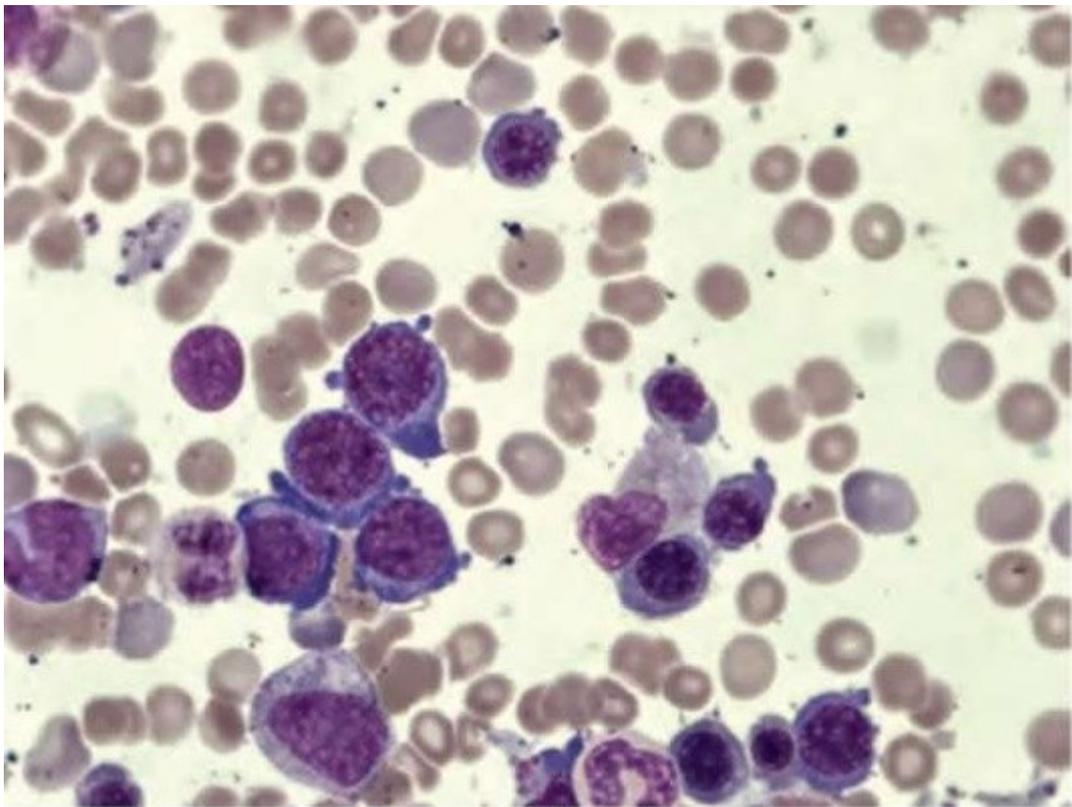


Рис. 43. Гемолитическая анемия. Костный мозг. Окр. по Романовскому-Гимзе.
Ув. $\times 50$

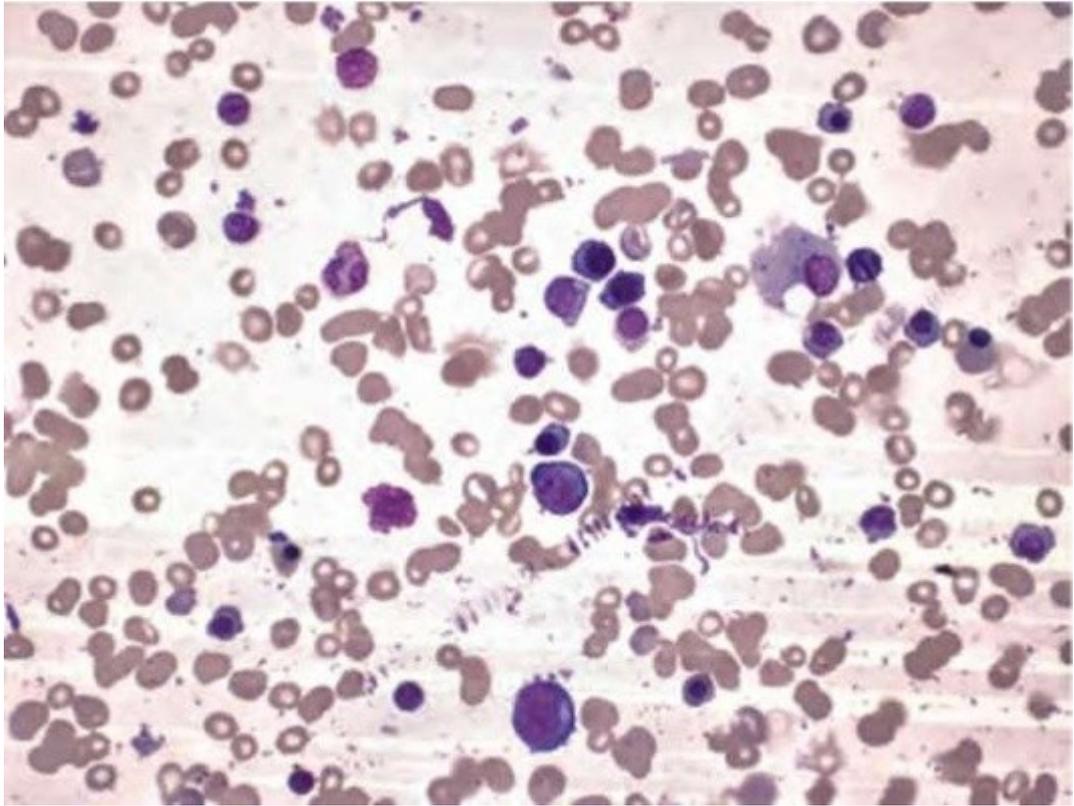


Рис. 44. Гемолитическая анемия. Костный мозг. Эритроидный островок. Окр. по Романовскому-Гимзе. Ув. $\times 100$

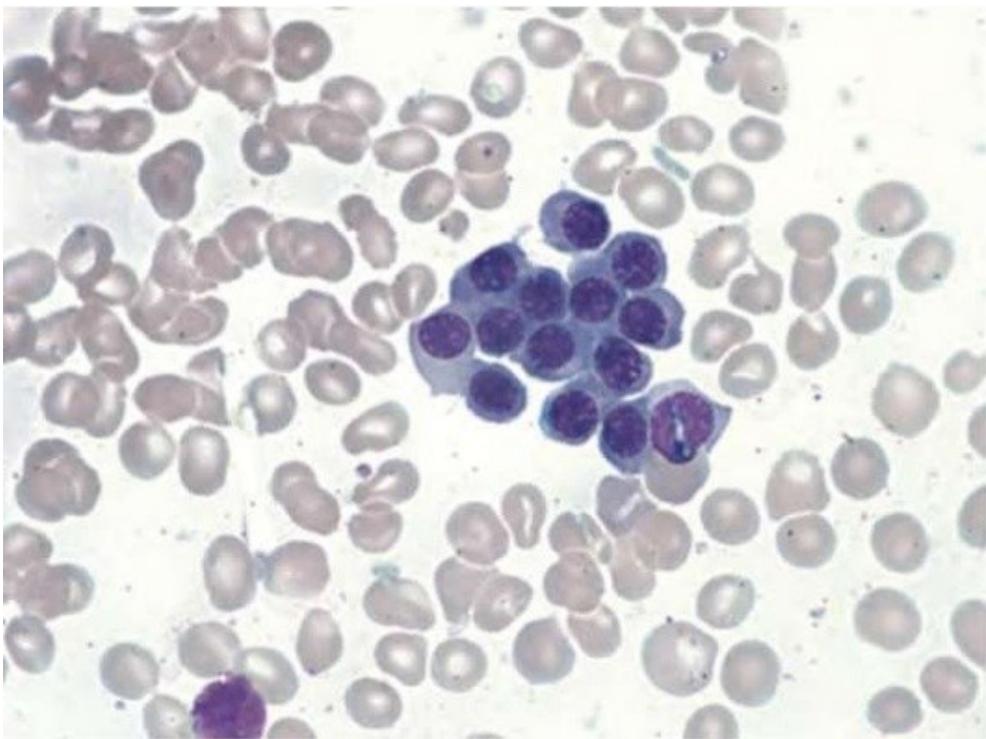


Рис. 45. Гемолитическая анемия. Ретикулоциты разной степени зрелости в периферической крови. Окр. Бриллиантовым крезильовым синим. Ув. $\times 100$