



Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии

## **АНЕМИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА**

Учебно-методическое пособие

Казань, 2011

**УДК 616.194(075.8)+616.379-008.64(075.8)**

**ББК 54.151.6,23я73+54.11,33я73**

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета  
Казанского государственного медицинского университета

**Составители:**

доктор медицинских наук, профессор, зав. курсом эндокринологии  
кафедры госпитальной терапии КГМУ

**Валеева Фарида Вадутовна,**

ассистент курса эндокринологии кафедры  
госпитальной терапии КГМУ

**Куфёлкина Татьяна Юрьевна**

**Рецензенты:**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии  
с курсом эндокринологии КГМУ

**Ахмеров Саяр Фазылович,**

заведующий гематологическим отделением ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ, главный  
гематолог МЗ РТ, врач-гематолог высшей квалификационной категории

**Ахмадеев Арыслан Радикович**

Анемия и сахарный диабет 1 типа: учебно-методическое пособие / Ф.В. Валеева,  
Т.Ю. Куфелкина. – Казань: КГМУ, 2011. – 48 с.

В учебно-методическом пособии авторы обобщили последние данные собственных исследований и передовые взгляды ведущих специалистов в области эндокринологии и гематологии по диагностике, лечению и профилактике анемии. Данное пособие предназначено для студентов и может использоваться ими для самостоятельной работы при подготовке к практическим занятиям. Будет также полезно интернам, ординаторам и аспирантам для систематизации полученных знаний при изучении эндокринологии.

## Оглавление

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| Введение.....                               | 5  |
| Частота.....                                | 6  |
| Диагностика.....                            | 7  |
| Классификации анемий.....                   | 12 |
| Железодефицитная анемия.....                | 15 |
| Анемии при хронических заболеваниях.....    | 19 |
| Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ..... | 21 |
| Фолиево-дефицитная анемия.....              | 25 |
| Витамин В12 дефицитная анемия.....          | 27 |
| Лечение.....                                | 34 |
| Тестовые задания.....                       | 40 |

### **Введение.**

Анемия занимает первое место среди самых распространённых заболеваний человека. Будучи даже умеренной, анемия значительно ухудшает качество жизни, вызывая снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке, ухудшение сексуальной и когнитивной функций и сопровождается различными симптомами (слабость, одышка, головокружение, плохой аппетит и т. д.), а также снижается и переносимость инфекций. В большинстве случаев анемия является не самостоятельной нозологической формой, а следствием нарушения питания, хронических кровопотерь или симптомом некоторых заболеваний.

В последнее время появились данные о том, что у больных сахарным диабетом наряду с такими известными факторами прогрессирования сосудистых осложнений как гипергликемия, окислительный стресс, дислипидемия, гипергомоцистеинемия и артериальная гипертензия, анемия также способствует прогрессированию как сердечно-сосудистых заболеваний, так и остальных микро- и макрососудистых осложнений.

Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний проявляется структурными изменениями миокарда, ИБС, ХСН. Прогрессирование сердечнососудистых заболеваний объясняется несколькими механизмами. В результате снижения оксигенации тканей происходит увеличение сердечного выброса и объемная перегрузка сердечно-сосудистой системы. Уменьшение эритроцитарной массы и вязкости крови вызывает снижение периферического сопротивления, которое обуславливает увеличение венозного возврата к сердцу и его перегрузку. Не до конца изученным остается роль оксида азота, образование которого увеличивается при анемии. Эти изменения приводят к активации симпатической нервной системы, которая приводит к вазоконстрикции сосудов почки. Вазоконстрикция сосудов почки приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы и выработке антидиуретического гормона, что ведет к задержке воды и натрия, к развитию периферических отеков, увеличению объема плазмы, транзиторному повышению артериального давления. Описанные гемодинамические изменения приводят к формированию гипертрофии миокарда левого желудочка. При появлении и прогрессировании ДН появляется артериальная гипертензия, которая также создает перегрузку миокарда и способствует прогрессированию гипертрофии миокарда левого желудочка. Прогрессирование ДН усугубляет проявления анемического синдрома. Данное взаимное влияние заболевания почек, сердечно-сосудистой системы и анемии был названо кардиоренальным анемическим синдромом.

Анемия в свою очередь способствует прогрессированию микрососудистых осложнений СД, а именно, диабетической нефропатии. Получены результаты крупного исследования, в котором было четко показано, что анемия является независимым фактором прогрессирования ХБП и смерти больных СД 2 типа. При сахарном диабете и нефропатии анемия развивается раньше и чаще и протекает тяжелее, чем у больных с заболеваниями почек другой природы [Мартынов С.А., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Ильин А.В., 2009]. Например, по данным эпидемиологического исследования NHANES III, частота анемии у больных ХБП 3-4 ст. и СД была в 2 раза выше, чем у больных с сопоставимым нарушением функции почек, у больных не страдающих СД [Astor B., Muntner P., Levin A. et al., 2002]. Также D. Bosman и соавт. сравнили распространенность анемии у больных с хроническим гломерулонефритом и у больных СД 1 типа с ДН. Анемия была выявлена почти у половины больных с диабетической нефропатией и отсутствовала у больных с хроническим гломерулонефритом. Повышенную частоту анемии получили и у больных СД, не имеющих нарушения функции почек (СКФ  $> 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), другие авторы. Наоборот, при обследовании больных анемией было обнаружено, что у 60% больных анемией, диагностированной на основании критериев ВОЗ, отмечалось снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По мере ухудшения функции почек частота анемии экспоненциально увеличивается как у мужчин, так и у женщин. В ретроспективном исследовании, проведенном в РФ в отделении диабетической нефропатии и гемодиализа ФГУ ЭНЦ, установили, что у больных с анемией с СД 1 типа риск возникновения ХПН повышается в 3,3 раза, у больных СД 2 типа – в 5,3 раза. Уровень гемоглобина наиболее тесно ассоциируется со скоростью клубочковой фильтрации. Таким образом, становится очевидным, что хроническая гипоксия способствует прогрессированию ХБП и устранение одной из причин гипоксии - анемического синдрома занимает важное место в лечении больных ХБП на любой стадии.

### **Частота.**

Распространенность анемий среди населения различна и зависит от страны, региона, пола, возраста, расы, эколого-производственных и климатогеографических условий. По данным популяционных исследований анемия встречается у 1,1% мужчин и у 2,5% женщин. По данным российских исследований распространенность анемии среди женщин в возрасте 25-45 лет равна 12%, у девочек – подростков 9%, у лиц старше 60 лет от 20,2 – 35,8%. На основании результатов различных исследований можно сказать, что анемия является широко распространенным заболеванием в общей популяции населения, и что женщины страдают этим заболеванием чаще, чем мужчины.

Среди пациентов среднего и пожилого возраста, а также среди людей, которые обращаются за медицинской помощью распространенность анемии выше, по результатам одних исследователей эта цифра колеблется между 8% и 44%. Частота анемического синдрома у лиц старше 60 лет сильно варьирует и связано это с увеличением числа болезней и в большинстве случаев анемия становится проявлением какого-либо другого заболевания. Появление хронических заболеваний среди населения способствует повышению распространенности анемии. В то же время исследования показывают, что у пожилых людей даже небольшое снижение уровня гемоглобина связано с возрастанием смертности.

У больных СД 1 типа по данным эпидемиологического исследования организованным ФГУ ЭНЦ, частота анемии у больных СД 1 типа составляет 23,3% у больных без ДН и достигает 80% у больных СД 1 типа с ХБП 5 ст. Таким образом, по данным вышеописанных исследований можно отметить возрастание частоты анемии у больных сахарным диабетом по сравнению с общей популяцией населения.

### **Диагностика.**

По данным ВОЗ (2001) анемия — это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина в крови  $< 120$  г/л у женщин и  $< 130$  г/л у мужчин. У больных, имеющих поражение почек согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению анемии у больных ХБП (2008) анемия возникает при снижении уровня гемоглобина  $< 120$  г/л у женщин и  $< 135$  г/л у мужчин.

Причин, приводящих к возникновению анемии множество. Требуется полное исследование потенциальных причин анемии перед назначением лечения как рекомендуется ведущими руководствами по лечению анемии. Для этого необходимо проведение лабораторного обследования. При исследовании крови проводят оценку количественных и морфологических изменений. Как уже отмечено выше диагностика анемии основывается на показателе уровня гемоглобина. Оптимальным методом определения содержания гемоглобина (Hb) в настоящее время считается фотометрический. Величина гематокрита (Ht) дает представление о соотношении между объемами плазмы и форменных элементов (главным образом, эритроцитов), полученном после центрифугирования крови. Определение Ht может проводиться микроцентрифугированием или автоматическим способом. Также для оценки характера анемии оценивают так называемые эритроцитарные индексы. К ним относятся:

1. Средний объем эритроцитов (MCV) определяется автоматическим счетчиком и вычисляется по формуле:

$$MCV = \frac{Ht \%}{\text{количество эритроцитов (в млн)}} \times 10$$

Единицей MCV являются фетолитры (fl) или кубические микрометры.

2. Среднее содержание Hb в эритроците (MCH) отражает абсолютное содержание Hb в одном эритроците в пикограммах и вычисляется по формуле:

$$MCH = \frac{Hb (г/100мл)}{\text{количество эритроцитов (в млн)}} \times 10$$

3. Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC) отражает степень насыщения эритроцита Hb в процентах:

$$MCHC = \frac{Hb (г/100мл)}{Ht} \times 100$$

Цветовой показатель отражает среднее содержание Hb в эритроците и определяется по формуле:

$$Ц. п. = \frac{Hb (г/л)}{\text{первые три цифры количества эритроцитов (млн)}} \times 3$$

По величине цветового показателя анемии делятся на гипохромные (0,86 и ниже), нормохромные (0,86—1,05) и гиперхромные (1,1 и выше).

Гипохромия — состояние, при котором центральный просвет эритроцитов больше 1/3 диаметра всей клетки. Гипохромия эритроцитов также коррелирует с параметром MCHC и может быть оценена с помощью этого показателя (табл. 1).

Таблица 1.

**Корреляция параметра MCHC со степенью гипохромии эритроцитов**

| Степень гипохромии эритроцитов | Величина параметра MCHC |
|--------------------------------|-------------------------|
| Нормохромия                    | 31,5-36,0               |
| Гипохромия:                    |                         |
| • Легкая                       | 30,0-31,5               |
| • Средней степени              | 29,0-30,5               |
| • Тяжелой степени              | < 29,0                  |

Анализ мазка периферической крови дает значительную информацию о морфологии эритроцитов. Исследование мазка крови способно помочь в диагностике некоторых видов анемии (табл. 2).

Таблица 2.

**Заболевания, сопровождающиеся изменением морфологии клеток крови**

| Заболевание                                                                                  | Особенности мазка крови                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Приобретенная иммунная гемолитическая анемия (компенсированная)<br>Наследственный сфероцитоз | Сфероцитоз, полихроматофилия, агглютинация эритроцитов<br>Сфероцитоз, полихроматофилия |
| В12-фолиево-дефицитная анемия                                                                | Макроцитоз, овальные макроциты, гиперсегментация нейтрофилов                           |
| Миеломная болезнь, макроглобулинемия                                                         | Формирование "монетных столбиков" из эритроцитов                                       |

Анизоцитоз — состояние, при котором наблюдаются различия в размерах эритроцитов при исследовании мазка крови. Наличие анизоцитоза оценивается по показателю RDW – ширина распределения эритроцитов. Данный показатель является одним из эритроцитарных индексов (расчетные величины, позволяющие количественно характеризовать важные показатели состояния эритроцитов).

Показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень анизоцитоза. По этому параметру анизоцитоз улавливается прибором значительно быстрее, чем при визуальном просмотре мазка крови. В то же время, показатель RDW характеризует колебания объема клеток внутри популяции и не связан с абсолютной величиной объема эритроцитов. Поэтому, при наличии в крови популяции эритроцитов с измененным, но достаточно однородным размером (например, микроциты), значения RDW могут быть в пределах нормы.

Выделяют степени анизоцитоза: микроциты — эритроциты с размером 3-5 микрон, нормоциты — эритроциты с размером 6-8 микрон, макроциты — эритроциты с размером 9 микрон, мегалоциты — эритроциты с размером > 12 микрон. Оценка степени анизоцитоза возможна на основании показателя MCV (Табл. 3).

Таблица 3.

**Корреляция параметра MCV со степенью анизоцитоза эритроцитов  
(по В.Н. O'Conner. 1984)**

| Степень анизоцитоза                          | Величина параметра MCV (Coulter S) |
|----------------------------------------------|------------------------------------|
| Выраженный микроцитоз                        | 65                                 |
| Умеренный микроцитоз                         | 66-75                              |
| Легкий микроцитоз:<br>• мужчины<br>• женщины | 76-79<br>76-80                     |
| Норма:<br>• мужчины<br>• женщины             | 80-94<br>81-100                    |
| Легкий макроцитоз:<br>• мужчины<br>• женщины | 109<br>95-108<br>101-108           |
| Умеренный макроцитоз                         | 109-120                            |
| Выраженный макроцитоз                        | 120                                |

Пойкилоцитоз — состояние, при котором наблюдаются изменения формы эритроцитов. Пойкилоцитоз может быть обусловлен присутствием в мазке крови эритроцитов самой разнообразной формы.

Исследование костного мозга (КМ) имеет решающее значение для установления типа анемии и определения тактики лечения анемий. У взрослых активный КМ ограничен осевым скелетом и проксимальными четвертями плечевых и бедренных костей. Клеточность активного КМ снижается в пожилом возрасте, уменьшаясь после 65 лет на 30-50 %. Костный мозг для анализа получают путем прокола и аспирации.

Таким образом, первым шагом в лабораторной диагностике анемий является определение концентрации гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и ретикулоцитов. Следующим шагом является установление патогенеза анемии. Для этого необходимо изучить характер анемии для чего определяют цветовой показатель и эритроцитарные индексы (MCV, MCHC, MCH, RDW).

Следующим шагом, после изучения характера анемии, является определение причины анемии. Причина определяется в зависимости от характера анемии. Необходимо исследовать такие показатели, как уровень сывороточного железа, трансферрина, ферритина, ОЖСС, уровень билирубина, ЛДГ, креатинина, кал на скрытую кровь и т.д. Алгоритмы обследования в зависимости

от характера анемии приведены ниже (Рис. 1, 2, 3). Точное определение причины анемии, ее типа является обоснованием правильного лечения.

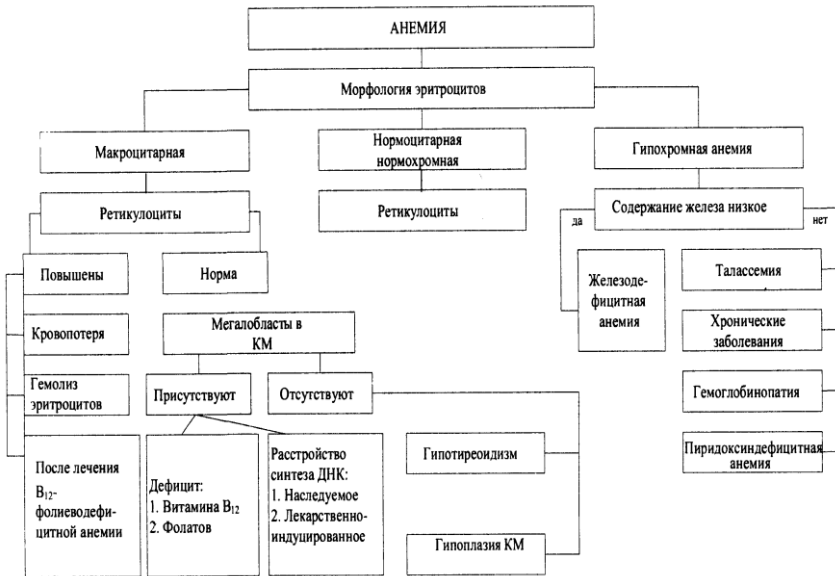


Рис. 1 Алгоритм обследования больных с анемией (по М. М. Wintrobe et al. 1993).



Рис. 2. Алгоритм обследования больных с гипохромной анемией (по G.R. Lee, 1993)

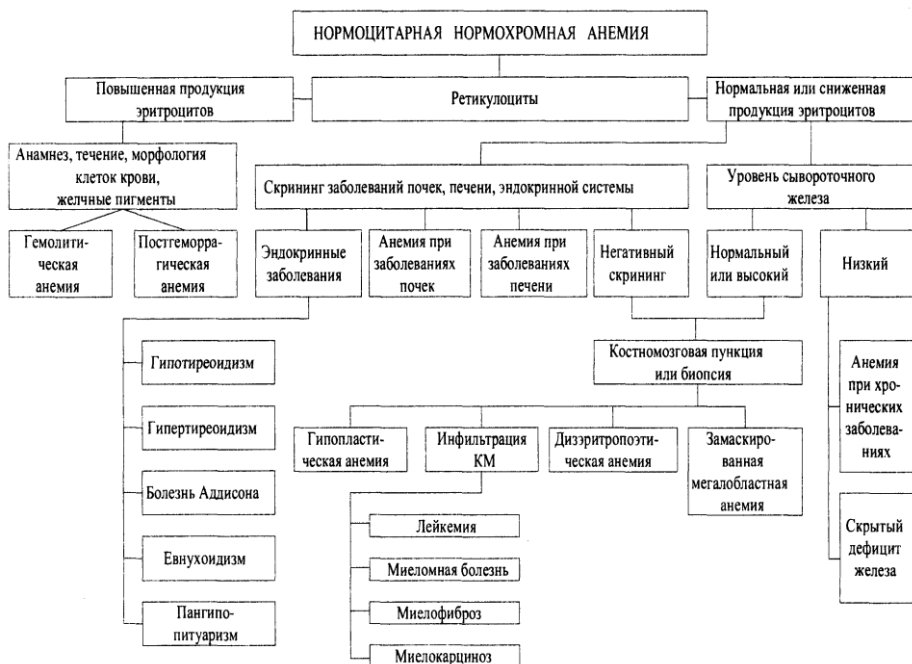


Рис. 1.3 Алгоритм обследования больных с нормоцитарной, нормохромной анемией (по G. R. Lee, 1993).

### Классификации анемий.

В настоящее время наибольшее распространение среди клиницистов получила классификация анемий, основанная на учете этиологии и патогенеза заболевания (Идельсон Л. И., 1979).

#### 1. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОПОТЕРЕЙ

1.1. Острая постгеморрагическая анемия.

1.2. Хроническая постгеморрагическая анемия.

#### 2. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ КРОВООБРАЗОВАНИЯ

2.1. Анемии, связанные с нарушением образования Нб.

2. 1.1. Анемии, связанные с дефицитом железа.

2. 1.2. Анемии, связанные с перераспределением железа (при инфекции и воспалении).

2.1.3. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов.

2.1.4. Анемии, связанные с нарушением синтеза гена и глобина.

2.2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК или РНК (мегалобластные анемии).

2.3. Анемии, связанные с нарушением процесса деления эритроцитов (дизэритропоэтические).

2.4. Анемии, связанные с угнетением пролиферации клеток КМ.

2.5. Анемии, связанные с замещением кроветворного КМ опухолевым процессом.

2.6. Анемии, связанные с нарушением выработки эритропоэтина (ЭПО) или появлением ингибиторов ЭПО.

2.6.1. Анемии, связанные с понижением потребности в кислороде (гипотиреоз, голодание, эндокринная патология).

2.6.2. Анемии, связанные с повышенным поступлением кислорода к тканям.

2.6.3. Анемии, связанные с нарушением выработки ЭПО.

2.6.4. Анемии, связанные с повышенным разрушением ЭПО (красноклеточная аплазия).

### 3. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ КРОВОРАЗРУШЕНИЕМ

3.1. Наследственные гемолитические анемии.

3.1.1. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов.

3.1.2. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов.

3.1.3 Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза Hb.

3.2. Приобретенные гемолитические анемии.

3.2.1. Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител.

3.2.2. Гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией.

3.2.3. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением мембраны эритроцитов.

3.2.4. Гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов.

3.2.5. Гемолитические анемии, обусловленные дефицитом витаминов.

3.2.6. Гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами.

- Дифференциальная диагностика анемий, помимо клинической классификации, базируется также на морфологической и кинетической классификациях.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

• Морфологическая классификация анемий (табл. 5.) основана на учете размеров эритроцитов и содержания Hb в эритроците.

• Морфологическая классификация является полезной для проведения дифференциальной диагностики при ограниченных диагностических возможностях (рис. 1, 2, 3).

Таблица 5. Морфологическая классификация анемий

| Морфологический тип анемий | Основное нарушение                                  | Клинический синдром                                                                                  |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Макроцитарная (MCV>100)    | Дефицит витамина B12<br>Дефицит фолиевой кислоты    | Пернициозная анемия<br>Мегалобластная анемия вследствие нарушения питания и всасывания               |
| Мегалобластные             | Врожденное расстройство синтеза ДНК                 | Оротовая ацидурия                                                                                    |
|                            | Лекарственно-индуцированное повреждение синтеза ДНК | Прием химиотерапевтических препаратов<br>Прием противосудорожных препаратов, оральных контрацептивов |
| Немегалобластные           | Усиление эритропоэза                                | Гемолитическая анемия                                                                                |
|                            | Увеличение поверхности мембраны эритроцита          | Ответ КМ на кровотечение, болезни печени, обструктивная желтуха, после спленэктомии                  |
|                            | Неясные причины                                     | Микседема<br>Апластическая анемия                                                                    |
| Микроцитарные (MCV<80)     | Дефицит железа                                      | Хроническая кровопотеря<br>Неполноценное питание<br>Нарушение всасывания<br>Повышенный запрос        |
|                            | Расстройство синтеза глобина                        | Талассемия, либо сочетание талассемии с гемоглобинопатией                                            |
|                            | Нарушение синтеза порфиринов и гема                 | Анемия при дефиците пиридоксина                                                                      |

|                              |                                               |                                                                        |
|------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Нормоцитарные<br>(MCV 81-90) | Недавняя потеря крови                         | Острые кровопотери                                                     |
|                              | Увеличение объема плазмы                      | Беременность<br>Сверхгидратация                                        |
|                              | Гемолиз эритроцитов                           |                                                                        |
|                              | Угнетение<br>кроветворения<br>Инфильтрация КМ | Апластическая анемия                                                   |
|                              |                                               | Красноклеточная аплазия<br>Лейкемия, миеломная болезнь,<br>миелофиброз |
|                              | Эндокринная<br>патология                      | Гипотиреоз<br>Надпочечниковая недостаточность                          |
|                              | Хронические<br>заболевания                    | Заболевания почек, печени, цирроз<br>печени                            |

### **Железодефицитная анемия.**

В общей популяции населения в структуре анемического синдрома преобладают анемии, связанные с дефицитом железа: составляют от 60% до 80% из всех видов анемии. В России ЖДА встречается у 8 - 13,5% женщин проживающих в средней полосе и 3-8 % мужчин, по данным ЖДА встречается у 15% россиян. Причем распространенность латентного дефицита железа в 2-3 раза выше, чем ЖДА. Также часто анемия может иметь сложное происхождение, например, возможно сочетание железодефицитной и В12-дефицитной анемий или фолиево-дефицитной анемии. У больных сахарным диабетом частота ЖДА также высока, которая зависит от исследуемой выборки, степени поражения почек. У больных с ДН частота составляет 25%, в выборке с одинаковым соотношением больных с различными стадиями ХБП – достигает 55%.

Железо играет важную роль в организме, участвуя в процессах транспорта кислорода, тканевом дыхании, иммунной реактивности организма, регуляции обмена веществ, входит в состав 25 ферментов. При его дефиците в организме нарушается синтез ИЛ-2, пролиферация Т- и В-лимфоцитов, дифференцировка Т - хелперов. Для обычной концентрации железа в биологических системах более характерна прооксидантная функция.

Для определения этиологии возникновения анемии необходимо тщательное изучение состояния обмена железа. Для достоверной диагностики ЖДА необходимо исследование показателей обмена железа и оценка депо железа. В качестве показателей транспортного фонда железа определяются

содержание железа в сыворотке крови (сывороточное железо), общая железосвязывающая способность крови (ОЖСС) и латентная железосвязывающая способность (ЛЖСС). Нормальное содержание железа сыворотки – 70-170 мкг/дл или 12,5-30,4 мкмоль/л. Содержание железа сыворотки при выраженной ЖДА снижается до 10-30 мкг/дл (1,8-5,4 мкмоль/л), при нетяжелой – до 40-60 мкг/дл (7,2-10,8 мкмоль/л). ОЖСС, показывающая, какое количество железа может связаться с трансферрином - белком, который является переносчиком железа в крови. В норме около 1/3 трансферрина насыщено железом, 2/3 его свободны и могут присоединять значительное количество железа. Измеряется, какое количество железа которое связывает 1 л сыворотки. В норме ОЖСС колеблется от 170 до 470 мкг/дл (30,6-84,6 мкмоль/л). ЛЖСС определяется как разность между показателем ОЖСС и уровнем сывороточного железа. При дефиците железа в организме ОЖСС и ЛЖСС повышаются по сравнению с нормой. Не всегда определение сывороточного железа дает представление о запасах железа в организме. К примеру, при анемии хронических заболеваний уровень сывороточного железа снижается при нормальных его запасах. Сейчас имеется возможность определения уровня трансферрина. У здоровых людей уровень трансферрина – 23-45 ммоль/л. Значимость определения трансферрина такая же, как и железосвязывающей способности сыворотки.

Соотношение железа сыворотки и ОЖСС (в %) является показателем насыщения трансферрина железом (в норме 16-50%). Однако указанные показатели не всегда достаточно чувствительны. Они могут быть нормальными даже тогда, когда предполагается истощение запасов в депо железа. В норме содержание ферритина в сыворотке составляет 12-300 мкг/л или 12-300 нг/мл. В то же время уровень железа сыворотки и ЖСС могут снижаться не только при сниженном содержании железа в организме, но и при различных инфекционных и воспалительных процессах, онкопатологии и заболеваниях печени. Недостоверными будут и анализы, произведенные в ближайшие дни после окончания приема железосодержащих препаратов. Для ЖДА характерным является достоверное повышение уровня растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови (s-TfR). Трансферриновые рецепторы представлены на эритроидных предшественниках и попадают в сыворотку в повышенных количествах при неадекватном поступлении железа. Однако, поскольку уровень s-TfR бывает повышенным также при ряде опухолевых заболеваний, диагноз ЖДА не может основываться только на этом показателе.

Для более точной оценки запасов железа обычно используют непрямые методы: определение коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТрЖ)

и содержания ферритина в плазме крови. Коэффициент насыщения (в %) является расчетным показателем, определяемым по соотношению содержания железа в плазме и концентрации трансферрина. В норме он составляет около 20-30%, при ЖДА снижается. Причем в случаях снижения уровня сывороточного железа и ЖСС, не связанных с дефицитом железа, соотношение остается в пределах 20% и выше, что имеет дифференциально-диагностическое значение.

Уровень ферритина — важный показатель запасов железа, поскольку именно ферритин является основной формой депонирования железа и синтезируется в печени в соответствии с содержанием железа в организме, причем его определенная доля находится в плазме. При отсутствии других патологических факторов концентрация данного белка в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством депонированного в организме железа. Уровень ферритина определяется в сыворотке радиоиммунологическим или иммуноферментным методом. Низкий сывороточный ферритин при нормальном гемоглобине указывает на истощение запасов железа. Считается, что о дефиците железа в организме говорит концентрация ферритина менее 12 нг/мл. Если имеется анемия при нормальном или увеличенном уровне ферритина, следует начать поиск других причин ее возникновения. Однако этот показатель не является абсолютно достоверным и специфичным, так как уровень ферритина может снижаться также при наличии гипотиреоза и дефиците витамина С и, напротив, повышен при заболеваниях печени, инфекционно-воспалительных процессах, злокачественных новообразованиях и других состояниях, при которых ферритин выступает как острофазовый белок.

Дефицит железа является следствием отрицательного баланса железа в организме в течение длительного периода. Дефицит железа является одним из самых распространенных изменений в организме человека: около 1/3-1/5 женщин репродуктивного возраста имеют низкий запас депонированного железа и у 10% имеется клинические проявления железодефицитной анемии (ЖДА).

Различают три стадии развития дефицита железа:

*I. Предлатентный дефицит железа* или уменьшение запасов железа. Этот период отражает снижение запасов железа без уменьшения концентрации сывороточного железа.

Диагностика этой стадии базируется на определении количества железа в биоптатах тканей и определении содержания сывороточного ферритина

*II. Латентный дефицит железа* характеризуется истощением железа в депо, но концентрация Hb периферической крови остается выше нижней границы нормы. В этой стадии главным биохимическим нарушением метаболизма железа является снижение насыщения трансферрина. Тестами,

позволяющими установить латентный дефицит железа, являются: повышение количества свободного эритроцитарного протопорфирина (СЭП) и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

*III. Железодефицитная анемия* развивается при падении концентрации Нб ниже физиологических величин. Эпителиальные симптомы (трофические расстройства) обычно развиваются в более поздние сроки.

В основе развития ЖДА лежат разнообразные причины, среди которых основное значение имеют следующие:

- неполноценная диета, особенно у новорожденных и детей
- нарушение всасывания железа в кишечнике
- хронические потери крови из различных органов и тканей
- повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост)
- внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией
- комбинация этих причин.

#### Неполноценная диета

Пищевые продукты как животного, так и растительного происхождения содержат железо в виде двух- и трехвалентных ионов. Всасывается, главным образом, двухвалентное железо, входящее в состав гема и содержащееся в продуктах животного происхождения. У новорожденных дефицит железа часто развивается из-за преобладания молочной диеты.

#### Нарушение всасывания

Наиболее частой причиной развития дефицита железа, вследствие нарушенного всасывания железа, является тотальная гастрэктомия, субтотальная резекция желудка, ваготомия с гастрэктомией.

В основе патогенеза лежит уменьшение желудочной секреции соляной кислоты и быстрый кишечный транзит после потери резервуарной функции желудка приводит к нарушению всасывания, так как большинство активных участков всасывания железа находятся в двенадцатиперстной кишке, возможные рецидивирующие кровотечения, вследствие повышенного слущивания эпителиальных клеток.

Также к развитию ЖДА могут приводить другие заболевания желудочно-кишечного тракта: спру, идиопатическая стеаторея, хронические энтериты, обширная резекция тонкого кишечника.

#### Хроническая потеря крови

Хроническая потеря крови является наиболее важной причиной развития ЖДА. Желудочно-кишечные кровотечения: геморрой, прием салицилатов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулёз, опухоли,

язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, полипоз кишечника, менструальные кровотечения, железодефицитная анемия у доноров, идиопатический легочный гемосидероз, синдром Гудпасчера, прогрессирующий гломерулонефрит, системная красная волчанка (СКВ), системный васкулит, гемоглобинурия, врожденная геморрагическая телеангиэктазия, хроническая почечная недостаточность на фоне заместительной почечной терапии.

### **Анемии при хронических заболеваниях.**

Анемия хронических заболеваний занимает второе место по распространенности после ЖДА. При таких хронических заболеваниях, как РА по данным последних исследований чаще всего возникают анемии хронических заболеваний (АХЗ) из-за постоянного повышения в крови провоспалительных цитокинов. АХЗ - это собирательное понятие, характеризующееся общностью патогенеза этого проявления при различных заболеваниях. К анемиям хронических заболеваний относятся:

- Анемии при злокачественных опухолях, как с поражением костного мозга, так и без его поражения.
- Анемии воспаления:
  1. При тяжелых острых инфекциях
  2. При хронических инфекциях
  3. При хронических воспалительных заболеваниях с преобладанием иммунокомплексного механизма.
    - Анемии при острой и хронической почечной недостаточности.
    - Анемия при сердечной недостаточности.
    - Анемия при эндокринопатиях.

Частота анемии хронических заболеваний изучается в основном у больных с различными заболеваниями. По данным различных авторов частота анемии в общей популяции у пожилых людей составляет от 30-60%. Распространенность АХЗ среди больных с такими системными воспалительными заболеваниями, как ревматоидный артрит, составляет по данным различных авторов от 47% до 51,6% и достигает 70%, у больных онкологическими заболеваниями анемия встречается с частотой от 30 до 90%. Частота АХЗ у больных со сниженной функцией почек достигает 80-100%. У больных сахарным диабетом частота снижения биодоступности железа по различным данным составляет около 22%.

В зависимости от заболевания, при котором возникла анемия в основе патогенеза АХЗ лежат различные механизмы. При воспалительных и онкологических заболеваниях в основе лежит иммунноопосредованный механизм. Цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы вызывают изменения в

гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. Под влиянием инфекции, злокачественных опухолевых клеток и аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток и моноцитов, в ходе иммунной реакции продуцируются цитокины — интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины.

В последнее время появились данные, что интерлейкин - 6 повышает продукцию в печени острофазового белка гепсидина, обладающего антимикробной активностью. При этом гепсидин ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке путем дифференциации клеток крипт кишечника в иные энтероциты, уменьшающие экспрессию белков транспортировки железа, приводя тем самым к уменьшению абсорбции железа. Гепсидин блокирует высвобождения железа из макрофагов, так как железо используется для роста бактерий, и имеются исследования, в которых показано, что введение железа усиливает рост бактерий. Однако при этом дисрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей недостаточности доступного для эритроидных предшественников железа, ослаблению пролиферации этих клеток вследствие негативного влияния на них нарушения биосинтеза гема.

Интерлейкин - 10 регулирует экспрессию трансферриновых рецепторов и повышает поступление через эти рецепторы в моноциты связанного с трансферрином железа. Кроме того, захват активированными макрофагами и деградация состарившихся эритроцитов для реутилизации железа усиливается ФНО $\alpha$  через повреждение эритроцитарных мембран и стимуляцию фагоцитоза.

У пациентов с АХЗ ослабление пролиферации и дифференциации эритроидных предшественников связано с ингибирующим эффектом интерферонов  $\alpha, \beta, \gamma$ , ФНО $\alpha$ , интерлейкин 1 на рост бурст- и колониеформирующие единицы. Среди механизмов, лежащих в основе этих нарушений, рассматривают цитокиноопосредованную индукцию апоптоза, подавление экспрессии на клетках-предшественниках рецепторов к эритропоэтину, ослабление образования и снижение биологической активности эритропоэтина, уменьшение экспрессии других гематopoэтических факторов. Кроме того, цитокины оказывают прямое токсическое действие на эритроидные предшественники путем продукции лабильных свободных радикалов. Эритропоэтин оказывает центральное регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток. В отличие от здоровых и от больных ЖДА, у которых экспрессия эритропоэтина обратно пропорциональна степени оксигенации тканей и уровню гемоглобина, у больных АХЗ продукция эритропоэтина неадекватна степени анемии. Цитокины интерлейкин - 1 и ФНО $\alpha$  прямо ингибируют продукцию эритропоэтина *in vitro*, что предположительно

обусловлено образованием под влиянием цитокинов реактивных кислородных радикалов. Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин находится в обратном соотношении с тяжестью хронического заболевания и количеством циркулирующих цитокинов: при высокой концентрации ИФН $\gamma$  или ФНО $\alpha$  требуется значительно больше эритропоэтина, чтобы восстановить формирование эритроидных колониеформирующих единиц.

### **Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ.**

Таким образом, две наиболее частые причины анемического синдрома в популяции взрослого населения - это ЖДА и АХЗ, однако они имеют во многом сходные клинические и лабораторные признаки, что затрудняет их дифференциальную диагностику, а также и у больных сахарным диабетом часто сочетаются. Важный лабораторный признак ЖДА - низкий цветовой показатель (гипохромия). Однако, при концентрации гемоглобина свыше 90-100 г/л эритроциты обычно нормохромны, а гипохромия отчетливо появляется при снижении уровня гемоглобина менее 90 г/л и, следовательно, не имеет значения для ранней диагностики этой анемии. В настоящее время в клинической практике все шире используются гематологические анализаторы, позволяющие непосредственно определять некоторые характеристики эритроцитов: MCV, MCH, MCHC, позволяющие их использовать для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ. Недостатком этого метода является то, что изменения этих показателей появляются при выраженном дефиците железа, что делает невозможным диагностировать ранние его стадии. Сывороточное железо отчетливо изменяется при манифестном дефиците железа и остается на нижней границе нормы у больных латентным дефицитом железа, то есть не играет решающей роли в ее диагностике. Точнее отражает состояние запасов железа уровень сывороточного ферритина, который уступает лишь определению запасов железа в костном мозге, но имеет неоспоримые преимущества как неинвазивный метод. Однако при определении ферритина радиоиммунологическим или иммуноферментным методами результаты могут быть различны, определение нормальных значений для этого показателя представляет сложности, так как пол и возраст влияют на его содержание в крови. В то же время уровень ферритина, являющегося острофазовым белком, не всегда точно отражает степень дефицита железа у больных хроническими заболеваниями. Учитывая вариабельность некоторых показателей обмена железа, многие авторы для более точной диагностики дефицита железа рекомендуют использовать комплекс исследований, включающих ряд показателей, чаще всего рекомендуют изучать содержание ферритина, общую железосвязывающую способность сыворотки, коэффициент насыщения

трансферрина железом, исследование резорбции железа в кишечнике. Достоверность большинства перечисленных методов не превышает 80-85 %.

Тест абсорбции малых доз перорального железа (10-20 мг сульфата железа) позволяет дифференцировать ЖДА и АХЗ и считается положительным при увеличении сывороточного железа и его запасов в костном мозге. ЖДА определялся при отсутствии окрашивания железа в костномозговых аспиратах и максимальном приросте сывороточного железа по сравнению с АХЗ. Однако, применение такой инвазивной процедуры как стерильная пункция затруднительно в широкой клинической практике. Высоко достоверен (80-90%) - иммунологический метод определения концентрации растворимых трансферриновых рецепторов для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ, а также подсчет гипохромных ретикулоцитов на гематологическом анализаторе. Но эти методы требуют высоко квалифицированного персонала, дорогостоящей аппаратуры и реактивов, что ограничивает их широкое клиническое применение.

Также часто возникновение вторичной анемии связано с **поражением почек**. Возможно наличие нескольких механизмов, приводящих к возникновению анемии при хронической почечной недостаточности. К ним относятся: уменьшение продукции эритропоэтина, увеличением продукции ингибитора эритропоэза, функциональной неполноценностью костного мозга, усилением гемолиза эритроцитов, влиянием уремических токсинов, нарушением всасывания железа и кровопотерей в связи с нарушением при ХПН функции тромбоцитов. При ХПН имеет место хроническое воспаление, которое наряду со снижением уровня ЭПО, эндогенной интоксикации и интенсификации свободнорадикальных процессов при одновременном снижении антиоксидантных систем и нарушении фосфорно-кальциевого обмена вызывает анемию.

Основной патогенетический механизм почечной недостаточности - прогрессирующее уменьшение количества действующих нефронов, приводящее к снижению эффективности почечных процессов, а затем к нарушению почечных функций. Морфологическая картина почки при почечной недостаточности зависит от основного заболевания, но чаще всего наблюдается замещение паренхимы соединительной тканью и сморщивание почки. Описанные изменения приводят к поражению и интерстициальных клеток почек, где образуется ЭПО.

Причины, приводящие к АХЗ при сахарном диабете, сейчас активно изучаются. При сахарном диабете имеет место поражение почек. А при снижении функции почек возникает анемия, наиболее изученной причиной, которой является снижение выработки эритропоэтина (ЭПО). Основной причиной дефицита ЭПО при ХБП при ДН, считается повреждение

интерстициальной ткани почек. Повреждение почек, кроме поражения базальной мембраны клубочков почек, также представлено формированием интерстициального фиброза. Снижение количества перитубулярных капилляров и деструкция канальцев способствуют ишемическому повреждению клеток канальцевого эпителия и интерстиция. В результате чего снижается продукция ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция почек, где вырабатывается около 90% ЭПО в организме. Морфологические структурно-функциональные изменения в биоптате почек при СД типов 1 и 2 характеризуются увеличенным объемом интерстиция, степень которого обратно пропорционально клиренсу креатинина крови, что подтверждает роль тубулоинтерстиция в прогрессировании потери функции почек и развитии анемии при СД.

Также широко обсуждаются и другие причины возникновения анемии у больных с ДН. Основным стимулом для продукции ЭПО почками является дефицит кислорода в тканях, который улавливается кислородными сенсорами, отслеживающими его парциальное давление в крови. В ответ на гипоксию клетками почек и различных тканей продуцируется универсальный фактор транскрипции генов, экспрессирующийся в условиях дефицита кислорода – HIF (hypoxia inducible factor), ведущая роль которого заключается в активации транскрипции гена ЭПО в условиях гипоксии. Наиболее специфичным для анемии является субъединица HIF- $\alpha$ , которая при отсутствии гипоксического стимула быстро разрушается, что представляет собой центральный механизм регуляции его функции. Для поддержания нормальной продукции эритроцитов достаточно концентрации ЭПО в пределах около 10–15 мМЕ/мл, но при массивных кровотечениях и тяжелом гемолизе уровень ЭПО увеличивается более, чем в сотни раз, что является адекватной компенсаторной реакцией организма на гипоксию и анемию. Существует предположение, что при гипергликемии происходит нарушение метаболизма HIF- $\alpha$ . А именно гипергликемия препятствует стабилизации HIF-1 $\alpha$  в условиях гипоксии против протеосомной деградации и снижает его функциональную активность. Исследование ткани из диабетического язвенного дефекта и изъязвления вследствие венозной недостаточности показало, что при диабете выявляется лишь слабая и невыраженная экспрессия HIF-1 $\alpha$  в цитоплазме фибробластов.

Исследования у больных СД показали несоответствие концентрации ЭПО в крови с уровнем гемоглобина крови у больных СД с анемией по сравнению с пациентами хроническим гломерулонефритом при сопоставимом уровне креатинина крови и протеинурии.

Также имеется предположение, что при СД гипергликемия оказывает блокирующее влияние на почечную продукцию ЭПО вследствие

гликозилирования самого гормона, его рецепторов или же вследствие повреждения предшественников эритроидных клеток.

Кроме снижения функции почек и более выраженного повреждения тубулоинтерстиция существенный вклад в раннее развитие анемии при СД вносит нарушение иннервации почек в связи с развитием автономной вегетативной нейропатии, которая приводит к истощению выработки эритропоэтина, при отсутствии анемии и к неадекватной выработке эритропоэтина при уже имеющейся анемии. Показано, что у больных СД и анемией имеются более выраженные признаки периферической и автономной нейропатии (нарушение температурной чувствительности и постуральная гипотензия). Предполагают, что нейропатия приводит к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО.

Несомненную роль в развитии и поддержании анемии у больных СД играет наличие системного воспаления, раннего атеросклероза и связанного с ним образованием провоспалительных цитокинов. Выявлено, что провоспалительные цитокины во многом способствуют подавлению секреции ЭПО в почках и его активности в костном мозге.

Изучается влияние оксидативного стресса на анемию – реактивные метаболиты кислорода могут индуцировать деградацию HIF-1 $\alpha$ , тем самым отрицательно влияя на ответ перитубулярных клеток на гипоксию и продукцию ЭПО, а такие формы как анион супероксида кислорода обладают прямым токсическим действием на клетки-предшественники эритропоэза. Было показано, что перекисное окисление липидов в клеточных мембранах уменьшает продолжительность жизни эритроцитов. Имеется связь анемии с повышением концентрации в крови маркеров оксидативного стресса.

Также есть исследования показывающие, что у больных СД 1 типа уровень ЭПО и гемоглобина ниже у больных СД 1 типа с гипоальдостеронизмом возникающей в результате гипоренинемии. При таких воспалительных почечных заболеваниях как гломерулонефрит, показано наличие воспаления в клубочках, при этом отмечается снижение уровня эритроцитов в периферической крови. При СД 1 типа изучается роль воспаления в возникновении анемии. В исследованиях больных с многолетним стажем СД 1 типа было получено повышение уровня СРБ в крови. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных СД 1 типа воспаления. Кроме того, имеются исследования показывающие большое значение провоспалительных цитокинов и в начальных механизмах развития самого СД 1 типа. На самых ранних этапах образования инсулитов благодаря хемокинам происходит целенаправленная миграция из кровеносного русла в островки Лангерганса антигензависимых лейкоцитов,

которые затем локально секретируют целый спектр провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , -2, -12, -18, фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерферон (ИФН)- $\gamma$  и др.), а также цитотоксические ферменты (перфорин и гранзим В), вызывающих апоптоз и некроз  $\beta$ -клеток, что в последствии может сыграть свою роль в развитии АХЗ без нарушения функции почек.

### **Фолиево-дефицитная анемия.**

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) — это один из видов мегалобластных анемий, обусловленный дефицитом фолатов в организме.

Дефицит фолиевой кислоты встречается у трети больных СД 1 типа. В общей популяции населения по данным исследования в Австралии у 9,3% . В Канаде считается, что в общей популяции населения частота ДФК менее 1%, 22% женщин детородного возраста имеют уровень фолиевой кислоты ниже, чем уровень безопасный в плане развития дефекта нервной трубки у плода при беременности. В Европе у женщин в возрасте до 49 лет у 31,5% выявлен ДФК.

### Этиология.

Данной формой анемии чаще болеют люди молодого и среднего возраста. Дефицит фолатов нередко является результатом недостаточного содержания в пище фолиевой кислоты. Основными источниками фолиевой кислоты являются субпродукты, зеленые листовые овощи, фрукты. Быстро растущим детям, беременным женщинам, а также больным с гемолитической анемией требуется больше фолата, и у них может развиться дефицит даже при адекватной диете. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, глютенная энтеропатия и болезнь Крона могут приводить к нарушению всасывания фолата и его дефициту. Имеется ряд лекарственных препаратов, которые, вмешиваясь в метаболизм фолатов, приводят к мегалобластной анемии. К таким препаратам, в частности, относятся метатрексат, карбамазепин, дифенилгидрантоин, триамтерен, триметоприм и пириметамин. Злоупотребление алкоголем нередко приводит к мегалобластной анемии, поскольку алкоголь нарушает метаболизм фолатов, а достаточное количество фолатов с пищей хронические алкоголики получают редко. Таким образом, к основным причинам развития ФДА относятся:

- 1) алиментарная недостаточность (недостаток свежих овощей, фруктов);
- 2) энтериты с нарушением всасывания;
- 3) прием медикаментов, нарушающих всасывание и угнетающих синтез фолиевой кислоты (противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, барбитураты, метатрексат и др.);
- 4) хроническая алкогольная интоксикация;
- 5) повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, гемодиализ, неоплазмы, гемолиз, эксфолиативный дерматит).

### Патогенез.

Резервный пул фолиевой кислоты в организме сравнительно мал, и если снижено поступление или повышен расход кислоты, это ведет к развитию ее дефицита в течение нескольких недель. Дефицит цианокобаламина и фолатов приводит к идентичным гематологическим изменениям в виде мегалобластной анемии. Оба витамина являются кофакторами фермента метионинсинтетазы, так что дефицит фолатов, так же как и дефицит цианокобаламина, приводит к повышению уровня сывороточного гомоцистеина. Данные нарушения приводят к снижению синтеза нуклеиновых кислот. Как и при В12-ДА, происходит интрамедуллярное разрушение эритроидных клеток, то есть гемолиз, в результате чего в лабораторных анализах может увеличиваться уровень непрямого билирубина сыворотки.

### Клиническая картина.

Заболевание развивается постепенно. Клиническая картина ФДА заключается в основном в проявлениях анемического синдрома. Хотя анемический синдром при изолированной ФДА редко бывает тяжелой степени с выраженными симптомами.

### Диагностика.

Диагноз фолиеводефицитной анемии ставят на основании характерных изменений в гемо- и миелограмме при соответствующей клинической картине заболевания. Для уточнения диагноза и дифференцировки ФДА и В12-ДА целесообразно определить уровень сывороточных и эритроцитарных фолатов. Однако уровень сывороточных фолатов изменяется в широких пределах и может временно нормализоваться при поступлении с пищей, а потому не всегда точно отражает степень их дефицита в организме. Более достоверным показателем запасов фолатов является уровень фолатов эритроцитов. Однако как стандартное исследование определение фолатов в эритроцитах не утвердилось в клинической практике из-за сложности и недостаточной информативности. Необходимо иметь в виду, что нередко встречаются сочетанные анемии, особенно у беременных. Для разграничения В12-ДА и ФДА необходимо выявление характерных этиологических факторов, определение признаков фуникулярного миелоза, свойственного В12-ДА. Большинство биохимических показателей в данном случае малоинформативно, кроме непосредственного определения концентрации цианокобаламина и фолатов в крови больного. Так, повышение уровня метилмалоновой кислоты и общего гомоцистеина имеется как при дефиците кобаламина, так и при дефиците фолатов. Однако повышенный за счет дефицита кобаламина уровень гомоцистеина не изменяется под действием лечения фолиевой кислотой, И наоборот. Поэтому повторные исследования в ходе

специфической терапии иногда дают возможность различить эти два заболевания. То же касается и развития ретикулоцитарного криза при проведении пробной терапии В12 или фолиевой кислотой. Вероятна также сочетанная недостаточность дефицита фолатов и железа, для которой характерна нормоцитарная анемия с гетерогенной популяцией эритроцитов (Кузнецов Ю. В. И др., 1996). В таком случае показано исследование показателей обмена железа и уровня фолиевой кислоты.

### **Витамин В12 дефицитная анемия.**

В12-дефицитная анемия (В12-ДА) входит в группу мегалобластных анемий, связанных с нарушением синтеза ДНК и РНК; развивается в условиях дефицита витамина В12 (кобаламина) в организме и характеризуется мегалобластическим типом кроветворения. Мегалобластоз относится к патологическим процессам, характеризующимся задержкой созревания ядер гемопоэтических клеток-предшественников при продолжающемся развитии и нормальной гемоглобинизации цитоплазмы. Результатом такой ядерно-цитоплазматической диссоциации является продукция клеток больших размеров, чем в норме. •Первые подробные описания В12-ДА под названием пернициозной (гибельной) анемии сделаны в 1855 г. Т. Аддисоном (Addison T.), затем в 1870-1980-е гг. А. Бирмером (Biermer A.). Однако патогенез заболевания был окончательно выяснен только в 20-30-е годы XX столетия благодаря работам Дж. Майнота (Minot G. R.) и В. Мерфи (Murphy W. P.), В. Б. Касли (Castle W. B.) и других исследователей.

### **Распространенность.**

В Северной Европе В12-ДА встречается у 0,1% всего населения, а среди пожилых лиц частота встречаемости увеличивается до 1%. По данным широкомасштабных исследований последних лет, до 20% пожилых лиц в Соединенных Штатах имеют различной степени выраженности дефицит кобаламина, вероятно, из-за сниженного всасывания (так называемой пищевой кобаламиновой мальабсорбции) (Вуд М., Банн П., 2001). Заболеваемость пернициозной анемией (вариант В12-ДА) среди лиц старше 40 лет на 100 тысяч составляет 25 человек в год (Шиффман Ф. Д., 2000).

**Этиология.** Этиология заболевания может быть экзогенной (алиментарной) и эндогенной. Алиментарная недостаточность редко встречается среди лиц, в рацион которых входит пища животного происхождения, так как В12, имеется во всех видах животной пищи и содержится в мышцах, паренхиматозных тканях, а дневные потребности в кобаламине невелики (около 1 мкг). При этом в организме имеются определенные запасы В12, так что дефицит накапливается за годы, как правило, среди пациентов с нарушенным

всасыванием и у строгих вегетарианцев. Пищевой витамин В12, иногда называемый внешним фактором, попадает в желудок в комплексе с белками, которые отщепляются под действием пепсина, а кобаламин образует комплекс со специфическими белками желудочного секрета, в первую очередь - транскобаламином I. В дальнейшем указанный комплекс переносится в дистальную часть двенадцатиперстной кишки к внутреннему фактору (ВФ) или фактору Касла — белку, который секретируется париетальными клетками желудка. Вновь образованный комплекс ВФ-кобаламин абсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки при участии мембраносвязывающих рецепторов. В сыворотке крови кобаламин связывается с транспортным белком транскобаламином II и целенаправленно переносится в органы и ткани (Шиффман Ф. Д., 2000; Воробьев П. А., 2001). Нарушение в любом из указанных звеньев может стать причиной дефицита витамина В12 в организме. Эндогенные причины дефицита витамина В12 включают резекцию тонкого кишечника, тотальную гастрэктомию, частичную гастрэктомию и создание тощекишечных или других кишечных обходных путей. Недостаточность поджелудочной железы и чрезмерное развитие микрофлоры тонкого кишечника, разрушающей витамин, также могут быть причиной мальабсорбции кобаламина. В частности, В12-ДА сопровождается синдромом Золлингера-Эллисона, при котором имеется сочетание гиперпаратиреоза, множественных язв желудка и двенадцатиперстной кишки и множественных аденом островкового аппарата поджелудочной железы со сниженной активностью протеолитических ферментов, участвующих во всасывании кобаламина. К эндогенной В12-ДА относят анемию Аддисона-Бирмера, обусловленную атрофией слизистой фундального отдела желудка с прекращением секреции внутреннего фактора Касла и нарушением всасывания В12. Редко встречается врожденное отсутствие В12-связывающих компонентов (синдром Иммерслунда-Грасбека) или нарушения структуры их молекул. Определенная часть больных с тяжелым дефицитом кобаламина страдает аутоиммунным заболеванием — пернициозной анемией. Термин предложен А. Бирмером в 1872 г. когда патогенез данного вида анемии был еще неясен и к этой категории относили всех больных В12-ДА. В настоящее время под пернициозной анемией подразумевают нарушение аутоиммунной природы, характеризующееся нарушением секреции ВФ слизистой желудка. У больных с пернициозной анемией имеется желудочная ахлоргидрия и атрофия париетальных клеток желудка, которые продуцируют внутренний фактор, необходимый для нормального всасывания витамина В12. При обследовании более чем у 90% больных определяются антитела к париетальным клеткам желудка, относящиеся к классу иммуноглобулинов G, однако они не являются

специфичными только для пернициозной анемии. Более показательно выявление антител к ВФ, которые могут быть обнаружены примерно у 60% больных. Не исключается вероятность генетической предрасположенности к развитию пернициозной анемии с наследованием, по всей вероятности, по аутосомно-рецессивному типу. Иногда это аутоиммунное заболевание сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы, особенно касающимися щитовидной железы (тиреоидит Хашимото и др.), и с витилиго. Пернициозную анемию обычно выявляют у лиц среднего или пожилого возраста, но возможно ее развитие и у молодых больных (Вуд М., Банн П., 2001 и др.). Таким образом, к основным причинам развития В12-ДА относятся:

- 1)гастрэктомия, резекция тонкой кишки;
- 2)атрофический гастрит с отсутствием внутреннего фактора и нарушением всасывания В12
- 3)рак фундального отдела желудка
- 4)энтериты с нарушением всасывания;
- 5)гельминтозы (инвазия широким лентецом) и чрезмерное развитие микрофлоры кишечника (в условиях множественного дивертикулеза и др.), при которых имеет место конкурентное потребление витамина паразитами или микрофлорой;
- 6)недостаточное поступление В12 с пищей — строгое вегетарианство.

#### Патогенез.

В организме человека кобаламин участвует в двухосновных процессах: метаболизме нуклеиновых кислот и синтезе и регенерации миелина. Одновременно витамин В12 участвует в обмене жирных кислот и нейтрализации токсичной метилмалоновой кислоты. Соответственно в условиях дефицита кобаламина (витамина В12) эти процессы нарушаются в большей или меньшей степени. Замедление синтеза ДНК ведет к остановке митозов на более ранних фазах (в S фазе при частичной репликации ДНК), нарушению синхронности созревания клетки и гемоглобинообразования. В результате ядродержащие клетки костного мозга приобретают вид мегалобластов с характерными признаками анаплазии. Мегалобласты частично разрушаются в костном мозге, частично переходят в мегалоциты и выходят в циркуляцию. Поскольку В12-ДА обусловлена нарушениями в синтезе ДНК, большинство клеток костного мозга страдает в той или иной степени. Также могут наблюдаться мегалобластные изменения со стороны других быстро делящихся клеток, таких как поверхностный эпителий языка и оболочка желудочно-кишечного тракта. При тяжелой мегалобластной анемии, созревающие эритроидные клетки разрушаются в костном мозге до выхода в циркуляцию. Это интрамедуллярное

разрушение эритроидных клеток увеличивает сывороточный уровень непрямого билирубина и лактат-дегидрогеназы. Кобаламин выполняет роль кофактора двух важных внутри-клеточных ферментов — метионинсинтетазы в цитоплазме и митохондриях катализирует переход метилмалонил-КоА (метил-малонил коэнзим А) в сукцинил-КоА (сукцинил-коэнзим А). В первой реакции метилтетрагидрофолат превращается в тетрагидрофолат, необходимый для работы ряда ферментов синтеза ДНК. Нервной системе для нормального роста и функционирования требуется кобаламин в достаточном количестве. У лиц с его дефицитом может развиваться демиелинизирующее нарушение, захватывающее головной мозг, задние столбы спинного мозга и иногда периферические нервы. При этом неврологическая симптоматика может опережать развитие анемии.

#### Клиническая картина.

Заболевание развивается постепенно, и часто пациенты обращаются за медицинской помощью уже при значительном снижении уровня гемоглобина. Клиническая картина болезни определяется нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также кроветворной и нервной системы. Больные предъявляют жалобы на диспепсические явления, нарастающую слабость, повышенную утомляемость, головокружения и другие проявления, связанные с прогрессирующей анемией. У ряда больных теряются вкусовые ощущения, появляется отвращение к мясной и другим видам пищи. На различных этапах заболевания могут появляться боли и жжение в языке, особенно при употреблении кислых продуктов, и при осмотре нередко определяется характерный для В12-ДА глоссит. Первоначально определяются участки воспаления по краям и на кончике языка, затем процесс распространяется на весь язык и другие слизистые ротовой полости. Язык может приобретать вид «малинового». Позднее сосочки языка атрофируются, и он приобретает вид «лакированного языка». Одновременно пациенты нередко отмечают нарушения сна, парестезии в виде «ползания мурашек», онемения дистальных отделов конечностей, чувства «ватных ног», иногда возникают боли корешкового характера. Неврологические нарушения при В12-ДА известны под названием фуникулярного миелоза. Наиболее частыми симптомами являются болезненные парестезии и атаксическая походка. В патологический процесс могут вовлекаться глазные нервы и вегетативная нервная система. Иногда у больного имеются нервно-психические нарушения в виде депрессии, эмоциональной лабильности, нарушений памяти или органического психоза. При отсутствии адекватной терапии и прогрессировании патологического процесса у больных могут наблюдаться тяжелые трофические расстройства, парезы и параличи нижних конечностей, нарушение функции тазовых органов, возможны

психические нарушения с появлением бреда, галлюцинаций и эпилептических приступов. Причем могут иметь место значительные расхождения между тяжестью неврологических проявлений и мегалобластной анемией. Так, у 25% больных с дефицитом кобаламина имеют место главным образом неврологические нарушения при нормальных или почти нормальных гематологических показателях. Для внешнего вида больных В12-ДА характерны бледность кожи с лимонно-желтым оттенком, субиктеричность склер, лицо часто одутловато. Возможно появление диффузной или локальной гиперпигментации кожи. Нередко определяется увеличенная безболезненная печень мягкой консистенции. Реже может быть выявлена умеренная спленомегалия. При физикальном обследовании могут быть определены нарушения вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Классификация. В12-ДА, как и другие виды анемий, подразделяется на группы в зависимости от степени тяжести и этиологического фактора. Ниже представлены основные варианты В12-ДА.

#### I. Экзогенная В12-ДА.

##### I. Алиментарная В12-ДА.

#### II. Эндогенная В12-ДА.

##### 1. В12-ДА, обусловленная резекцией желудка, тонкого кишечника.

2. В12-ДА, обусловленная энтеритами с нарушением всасывания, глистной инвазией.

3. Анемия Аддисона-Бирмера, обусловленная атрофией слизистой фундального отдела желудка.

##### 4. Пернициозная анемия — аутоиммунная атрофия париетальных клеток.

5. Врожденное отсутствие или структурные и функциональные аномалии В-связывающих компонентов (синдром Иммерслунда-Грасбека, наследственный дефицит транскобаламина).

#### **Диагностика.**

Сбор анамнеза и обследование должны быть ориентированы как на обнаружение признаков самой В12-ДА, так и на выявление вероятной причины заболевания. При опросе пациента с предполагаемой В12-ДА особое внимание обращается на режим питания больного, наличие патологии ЖКТ, неврологических и аутоиммунных' нарушений. Из данных объективного обследования в пользу мегалобластной анемии свидетельствуют такие признаки, как сочетание бледности и желтушности кожных покровов и видимых слизистых, глоссит, неврологические признаки и симптомы дефицита кобаламина. Основное значение в диагностике В12-ДА принадлежит морфологическим исследованиям крови и костного мозга. В анализах крови обращает на себя внимание нормо- или гиперхромный характер анемии и

наличие макроцитоза. Средний диаметр и средний объем эритроцитов увеличен (СД - 8,5 мкм и выше, СО или MCV — 100 фл или выше). Эритроциты, диаметр которых превышает 11-12 мкм, обозначают как мегалоциты. Высокий MCV при нормальном индексе анизоцитоза (RDW) указывает на гомогенный макроцитоз, вероятной причиной которого является мегалобластная анемия. Для макро- и мегалоцитов характерна гиперхромия — повышенная насыщенность гемоглобином в цитоплазмеклеток. Отмечаются анизо-, пойкилоцитоз и базофильная зернистость эритроцитов за счет наличия элементов РНК. Во многих эритроцитах обнаруживаются остатки ядра в виде телец Жолли и колец Кебота. Характерен низкий уровень ретикулоцитов, возможны умеренная лейко- и тромбоцитопения. Тромбоциты нередко увеличены в размерах и имеют необычную форму. Как правило, выявляется гиперсегментация полиморфноядерных гранулоцитов (наличие 5 и более ядерных долей), что является отражением нарушения синтеза ДНК во всех клеточных рядах. Для подтверждения мегалобластоидного типа кроветворения показано исследование пунктата костного мозга. В костном мозге при В12-ДА отмечается эритроидная гиперплазия с мегалобластической реакцией. Клетки эритроидного ряда увеличены в размерах, вследствие нарушения синхронности в созревании ядро выглядит менее зрелым, чем цитоплазма. Имеет место картина так называемого «синего костного мозга». В мегалобластах структура ядер более нежная, чем в соответствующих клетках эритроидного ряда при нормобластическом кроветворении. Эритроидные клетки крупные, с повышенным содержанием гемоглобина. Выявляются гигантские формы предшественников гранулоцитов, а зрелые гранулоциты часто полисегментированы. Количество мегакариоцитов в норме, но иногда при тяжелой В12-ДА и при наличии мегалобластоидных изменений ядер клеток оно снижено. Как результат интрамедуллярного гемолиза эритроцитов и сниженной продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов за счет непрямой фракции у больных отмечается гипербилирубинемия и повышается уровень ЛДГ в сыворотке крови. Уровень сывороточного железа в норме или несколько повышен. Имеются методы определения концентрации В12 в сыворотке крови, что служит отражением запасов кобаламина в организме. Однако существует мнение, что только существенно сниженный сывороточный уровень является указанием на клинически значимый дефицит витамина В12, а очень высокий уровень исключает его. В ситуации, при которой обследуется больной с умеренной мегалобластной анемией и уровнем сывороточного кобаламина на нижней границе нормы, необходима комплексная оценка клинических и лабораторных данных, так как уровень витаминов в сыворотке не всегда точно отражает

внутриклеточные биохимические процессы. В сомнительных случаях клиницист может назначить терапию соответствующим витамином и внимательно следить за клиническим эффектом и динамикой анализов крови или же продолжить исследования определением метилмалоновой кислоты и общего гомоцистеина. Уровень метилмалоновой кислоты в сыворотке повышен при дефиците В12. В то же время уровень данной кислоты в плазме бывает повышен также при редко встречающихся врожденных нарушениях метаболизма кобаламина и при почечной недостаточности, хотя в последнем случае повышение обычно умеренное (менее 500-1000 нмоль/л). Если почечная патология исключена, то повышение метилмалоновой кислоты является диагностическим признаком тканевого дефицита кобаламина. Общий гомоцистеин при повышенном его уровне может свидетельствовать в пользу В12-ДА, но не относится к скрининговым тестам, так как может быть повышен не только при дефиците кобаламина или фолата, но также при почечной недостаточности и реже — при врожденных нарушениях обмена веществ. Для постановки диагноза пернициозной анемии проводится тест Шиллинга, в котором измеряется всасывание принятого внутрь радиоактивного кристаллического кобаламина. Обычно проводится двойной тест, в котором также определяется повышение показателя при добавлении внутреннего фактора. Модификации теста, называемого пищевым кобаламиновым тестом Шиллинга, не нашли широкого клинического признания. Сам тест Шиллинга в настоящее время проводится нечасто из-за наличия других методов диагностики, включая определение аутоантител к париетальным клеткам и ВФ.

#### Дифференциальная диагностика

Проводится с другими видами анемий. С учетом эритроцитарных параметров основные сложности возникают в отличии В12-ДА от других макроцитарных анемий, поскольку увеличенный размер эритроцитов может быть не результатом мегалобластического кроветворения, а следствием других причин, не связанных с синтезом ДНК. Дефицит витамина В12 следует отличать от таких заболеваний, как апластическая анемия, рефрактерная анемия или миелодиспластический синдром (МДС). Макроцитарную анемию с панцитопенией могут вызывать как гипо-, так и гипертиреозидизм, а также алкоголизм, хронические заболевания печени. Причиной макроцитоза также могут стать хронические заболевания почек и курение. Большое число ретикулоцитов может повышать показатель MCV, поскольку ретикулоциты являются крупными клетками. Имунные гемолитические анемии по эритроцитарным параметрам обычно характеризуются как макроцитарные анемии с гетерогенной популяцией эритроцитов (Кузнецова Ю. В. и др., 1996).

Вследствие этого гемолитическая анемия иногда ошибочно принимается за мегалобластную. В таких случаях наряду с выявлением признаков гемолиза необходимо проведение пробы Кумбса для выявления аутоантител к эритроцитам. Прием лекарственных препаратов, в частности, цитостатического ряда, ингибирующих синтез ДНК, может привести к мегалобластозу. Иногда гиперклеточный костный мозг с морфологически измененными клетками-предшественниками эритроидного ряда при мегалобластной анемии ошибочно принимается за острый лейкоз. В сложных случаях цитологическое исследование аспирата костного мозга позволяет отличить выраженные мегалобластные изменения от острого лейкоза и мегалобластозидного кроветворения (напоминающего мегалобластное, но не являющегося таковым) при миелодиспластическом синдроме или анемии при хронической почечной недостаточности. Дифференциальный диагноз между такими близкими формами анемий, как В12-ДА и фолиеводефицитная анемия, проводится с учетом анамнеза, выявляющего характерные этиологические факторы, наличия неврологических нарушений, не свойственных дефициту фолатов, и по специальным тестам (определение концентрации витаминов, тест Шиллинга).

У больных сахарным диабетом 1 типа частота ДФК составляет около 36%, а дефицит витамина В12 у 4,3%.

### **Лечение.**

Лечение ЖДА должно быть направлено на устранение причины заболевания. Восполнение дефицита железа невозможно лишь диетой, без препаратов железа. Диета используется только при латентном дефиците железа и для профилактики ЖДА. Всасывание железа из пищи ограничено, его максимум 2,5 мг/сут. Из лечебных препаратов всасывание железа в 15-20 раз больше. Тем не менее, пища должна быть сбалансированной и содержать достаточное количество хорошо всасываемого железа, белка и витаминов. Лучше всего всасывается железо входящее в состав гема, поэтому больным ЖДА рекомендуется употреблять продукты, содержащие гем, к ним относятся мясные продукты, но не печень. В ней содержится железо в виде ферритина, гемосидерина, а также в виде гема входящего в ферменты. Ферритин и гемосидерин всасываются хуже белков содержащих гем, поэтому всасывание железа печени хуже, чем железо мяса, где оно в основном форме гема. Согласно современным представлениям о всасывании железа, назначение продуктов растительного происхождения имеющих высокое содержание железа (гречневая крупа, гранат, яблоки и др.) не совсем оправдано, так как железо из продуктов растительного происхождения всасывается плохо.

Медикаментозное лечение ЖДА включает в основном препараты для приема внутрь. Препараты железа вводят парентерально лишь по специальным показаниям. Это связано, во-первых, с тем, что парентеральные препараты часто вызывают аллергические реакции, особенно при внутривенном введении. При внутримышечном введении препаратов железа не редки инфильтраты и абсцессы. Ошибочное назначение препаратов железа в виде инъекций при отсутствии его дефицита приводит к тяжелым последствиям. Железо у этих людей откладывается в печени, поджелудочной железе, сердце, надпочечниках, половых железах и приводит к тяжелому сидерозу. Прием препаратов внутрь никогда не приводит к тяжелым последствиям. В настоящее время используется две основные группы препаратов – содержащих двухвалентное и трехвалентное железо. Наиболее известны препараты, содержащие двухвалентное железо, которое хорошо всасывается в кишечнике. Расчет суточной потребности в препаратах железа производится по количеству содержащегося в нем двухвалентного железа. Считается, что для быстрого восстановления уровня гемоглобина у больных ЖДА необходимая суточная доза двухвалентного железа должна составлять 100-300 мг. Для лучшей переносимости препараты железа рекомендуется принимать во время еды. Необходимо учитывать, что под влиянием некоторых содержащихся в пище веществ (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция, молоко), а также при одновременном приеме некоторых медикаментов (тетрациклиновые антибиотики, альмагель, фосфолюгель, препараты кальция, левомецетин, пенициламин и др.) всасывание железа может уменьшаться. Однако все эти вещества не влияют на всасывание трехвалентного железа. В состав препаратов содержащих двухвалентное железо входят специальные матрицы, улучшающие всасывание железа, чаще всего для этого используется аскорбиновая кислота. Препараты содержащие трехвалентное железо имеют не менее выраженный эффект с точки зрения скорости насыщения организма железом, чем двухвалентное железо. Скорость всасывания трехвалентного железа меньше, чем двухвалентного, однако его за сутки всасывается 30% против 25% двухвалентного железа с аскорбиновой кислотой. Препараты трехвалентного железа практически лишены побочных эффектов.

Терапией выбора АХЗ является лечение основного хронического заболевания, обусловившего развитие анемии. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, присоединяют дополнительные методы.

У больных АХЗ обосновано применение агентов, усиливающих эритропоэз, например, рекомбинантного эритропоэтина. По данным литературы, доля больных с АХЗ, отвечающих на терапию эритропоэтином, составляет 25%

при миелодиспластическом синдроме, 80% — при множественной миеломе, 95% — при ревматоидном артрите и хронических заболеваниях почек. Патогенетический эффект эритропоэтина заключается в противодействии антипролиферативному влиянию цитокинов, стимуляции захвата железа и синтеза гема в эритроидных предшественниках. Слабый ответ на лечение эритропоэтином сопровождается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и плохой доступностью железа для эритроцитарного роста — с другой.

Клинический эффект терапии эритропоэтином проявляется в коррекции анемии и снижении потребности в переливаниях крови. Возможно также дополнительное положительное влияние эритропоэтина на течение основного заболевания (через взаимодействие с сигнальным каскадом цитокинов). Так, в наблюдении J.Kaltwasser и соавт. лечение больных ревматоидным артритом рекомбинантным эритропоэтином оказалось эффективным, поскольку приводило не только к повышению уровня Hb, но и к снижению активности заболевания.

При изучении влияния эпоэтина на опухолевые клетки получены противоречивые результаты. Введение эритропоэтина морским свинкам с экспериментальной миеломой вызывало регрессию опухоли, но добавление эритропоэтина к экспрессирующим эритропоэтиновые рецепторы клеткам нефрокарциномы человека стимулировало пролиферацию этих клеток *in vitro*. Большое количество эритропоэтиновых рецепторов обнаружено в биоптатах при карциноме молочной железы человека и других злокачественных опухолях. Считают, что потенциальные побочные эффекты эритропоэтина могут быть связаны с усилением им неоплазии через индуцированную ишемией мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников. Недавно проведенные исследования по изучению эффекта терапии эпоэтином у больных с метастазами карциномы молочной железы были прекращены из-за более высокой летальности среди пациентов, получавших это лекарство. Неоднозначные данные получены при использовании эпоэтина у пациентов с опухолями головы и шеи. В одном исследовании повышение уровня Hb сочеталось с благоприятным клиническим исходом (улучшение оксигенации опухоли и повышение чувствительности к предоперационной химиотерапии и лучевой терапии). Напротив, в двойном слепом проспективном исследовании, в котором определялось, улучшает ли целевой уровень Hb (для мужчин > 14 г/дл, для женщин > 13 г/дл) результаты лучевой терапии при сквамозно-клеточной карциноме головы и шеи, отмечены более частые рецидивы заболевания у пациентов, леченных эпоэтином, чем у получавших плацебо.

На основании проведенных исследований сделан вывод о том, что у больных со злокачественными опухолями, получающих эритропоэтин, целевой уровень Hb должен быть в пределах 11—12 г/дл (как превышение указанного целевого уровня, так и недостаточная коррекция анемии приводят к неблагоприятным результатам).

Мониторинг проводимой терапии эритропоэтином включает несколько этапов. До начала терапии должен быть исключен дефицит железа. Для оценки ответа на эритропоэтин уровень Hb следует определять через 4 недели после начала терапии и затем с промежутками 2—4 нед. Если уровень Hb повышается менее чем на 1 г/дл, необходимо снова оценить обмен железа и решить вопрос о его дополнительном назначении. Если дефицита железа не обнаружено, показано увеличение дозы эритропоэтина на 50% до того момента, когда концентрация Hb повысится до 12 г/дл. Если не удастся достичь эффекта через 8 недель терапии оптимальными дозами эритропоэтина у больного без дефицита железа, состояние расценивают как отсутствие ответа на эритропоэтин.

Несмотря на то, что при АХЗ кроветворение характеризуется недостаточной доступностью железа, мнения о целесообразности терапии железом этих больных неоднозначны. Одним из аргументов против такой терапии при АХЗ служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки используют железо для своего роста. Кроме того, терапия железом в условиях длительной иммунной активации способствует образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, которые могут вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, терапия железом может быть полезной у больных ревматоидным артритом или при почечной недостаточности, ингибируя образование ФНО $\alpha$  и уменьшая проявления заболевания. Наряду с этим у больных АХЗ, как было указано ранее, нередко отмечается абсолютный дефицит железа; в процессе лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина возможно также развитие функционального дефицита железа со снижением насыщения трансферрина и уровня ферритина (на 50—75% ниже нормы). При сопутствующем абсолютном и функциональном дефиците железа больным рекомендуется дополнительно назначать препараты железа, преимущественно парентерально, поскольку всасывание железа в двенадцатиперстной кишке при АХЗ подавлено. Так, парентеральное введение железа обуславливало усиление ответа на эритропоэтин у онкологических больных, получающих химиотерапию, и у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом введение железа не сопровождалось инфекционными осложнениями, поскольку, по-видимому, оно в данном случае потребляется в

большей степени эритроцитарным ростком, чем микробными агентами. Терапия железом не рекомендуется у пациентов с АХЗ без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина ( $> 200$  мкг/л) — из-за риска развития побочных эффектов, указанных выше, и перегрузки железом.

Лечение больных В12-ДА проводится витамином В12 (цианкобаламином, оксикобаламином) в виде внутримышечных или внутривенных инъекций. Обычной начальной суточной дозой препарата при тяжелой анемии является доза в 500-1000 мкг, хотя некоторыми авторами высказывается мнение о том, что необходимо вводить 1000 мкг в течение 3-х дней, большее количество кобаламина вводить нецелесообразно, поскольку в таких концентрациях препарат в полной мере не связывается белками крови. При повышении уровня гемоглобина доза может быть снижена до 200 мкг в сутки. В случаях, сопровождающихся проявлениями фуникулярного миелоза, используются большие дозы цианкобаламина более длительное время. Показателем адекватности и эффективности терапии служит ретикулоцитарный криз, под которым понимают значительное повышение уровня ретикулоцитов на 3-5-й день терапии витамином В12, с максимальным подъемом на 4- 10-й день. В ходе лечения показан контроль уровня калия в крови, поскольку возможно развитие гипокалиемии. При определении длительности курса терапии необходимо иметь в виду, что целью лечения является не только нормализация клинико-гематологических показателей, но и восполнение запасов витамина В12 в организме, которые составляют в среднем 2-5 мг. Учитывается и способность препаратов задерживаться в организме. Так, из общей дозы введенного цианкобаламина усваивается около 30%, а оксикобаламина, который обладает способностью лучше связываться с белками плазмы. — 70-80%.

Режимы введения цианкобаламина при проведении поддерживающей терапии могут быть различны: недельные курсы с ежедневным введением 200-500 мкг препарата каждые 3 месяца (или оксикобаламина по 200 мкг 1 раз в полгода), однократное введение дозы в 200-500 мкг один раз в неделю или 1000 мкг 1 раз в месяц пожизненно. Стандартной терапией является назначение витамина В12 только парентерально, поскольку почти все случаи дефицита обусловлены нарушением всасывания. Обычные поливитаминные драже содержат не более 6 мкг кобаламина и неэффективны для лечения и профилактики В12-ДА, особенно при синдроме мальабсорбции. Проведение гемотрансфузий с заместительной целью показано лишь на короткий период и только тем больным, у которых имеет место крайне тяжелая степень анемии с риском развития анемической комы. Необходимо обратить внимание на то, что при вероятности сочетания В12-ДА и фолиеводефицитной анемии, а также при

невозможности проведения дифференциальной диагностики между этими двумя состояниями верной тактикой терапии будет назначение цианкобаламина с последующим добавлением фолиевой кислоты. В противном случае, если больного с В12-ДА лечат фолиевой кислотой, то гематологические изменения могут частично нормализоваться, однако неврологические нарушения будут прогрессировать, поскольку дефицит кобаламина не был возмещен. При сочетании дефицита витамина В12и дефицита железа терапия проводится сочетанием препаратов витамина и железосодержащих препаратов в соответствующих дозировках. При этом назначение последних может быть рекомендовано и больным без клинических признаков ЖДА в случае тяжелой В12-ДА в период активизации кроветворения на фоне терапии кобаламином.

У большинства больных фолиеводефицитная анемия может быть излечена назначением перорально 1 мг фолиевой кислоты в день. Однако терапевтическая суточная доза фолиевой кислоты у больных с нарушенным всасыванием при патологии ЖКТ составляет 5-15 мг в сутки. Длительность лечения составляет, как правило, около месяца. Терапия проводится под контролем показателей гемограммы (уровень гемоглобина и эритроцитов, эритроцитарные параметры, появление ретикулоцитарного криза) до нормализации показателей красной крови. При невозможности полного устранения факторов, способствующих развитию дефицита фолатов, в дальнейшем проводятся профилактические курсы терапии.

## Тестовые задания.

1. В общей популяции и у больных сахарным диабетом наиболее часто диагностируется:
  - а) железодефицитная анемия
  - б) железоперераспределительная анемия
  - в) талассемия
  - г) фолиеводефицитная анемия
2. С сидеропеническим синдромом ассоциируется следующий симптом анемии:
  - а) головокружение
  - б) дисфагия
  - в) бледность кожи и слизистых
  - г) лабильность настроения
3. Группы населения, относящиеся к высокому риску развития железодефицитной анемии
  - а) беременные
  - б) лица старше 60 лет
  - в) лица с хроническими воспалительными заболеваниями
  - г) лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями
4. К гипохромным анемиям относят:
  - а) железодефицитная анемия
  - б) анемия хронических заболеваний
  - в) талассемия
  - г) фолиеводефицитная анемия
5. Снижение уровня ферритина имеет место при:
  - а) железодефицитная анемия
  - б) анемия хронических заболеваний
  - в) талассемия
  - г) фолиеводефицитная анемия
6. Анемия хронических заболеваний чаще бывает:
  - а) нормоцитарной, нормохромной
  - б) микроцитарной, гипохромной
  - в) макроцитарной, гиперхромной
7. Возможные причины, приводящие к возникновению дефицита фолиевой кислоты и витамина B12:
  - а) алиментарная недостаточность;
  - б) энтериты с нарушением всасывания;
  - в) прием медикаментов, нарушающих всасывание;
  - г) хроническая алкогольная интоксикация;

- д) повышенная потребность.
8. Основным регулятором продукции эритропоэтина в организме человека является:
- а) содержание гемоглобина;
  - б) гипоксия;
  - в) уровень артериального давления;
  - г) количество эритроцитов в периферической крови;
9. Минимальная суточная доза элементарного железа для лечения железодефицитной анемии:
- а) менее 50мг;
  - б) 100 мг;
  - в) 200 мг;
  - г) 300 мг
10. Перечислите несколько факторов, присутствие которых обязательно для назначения препаратов рекомбинантного эритропоэтина:
- а) СКФ менее 60 мл/мин и отсутствие других причин анемии;
  - б) гемоглобин менее 110 г/л у женщин, менее 120 г/л у мужчин;
  - в) наличие любой анемии;
  - г) не эффективность препаратов железа.

#### Ситуационные задачи.

1. Больная женского пола, 24 года, страдает сахарным диабетом 1 типа 8 лет. Имеются осложнения сахарного диабета: диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма; диабетическая микроангиопатия нижних конечностей, диабетическая ретинопатия препролиферативная форма. Лабораторные анализы: гликозилированный гемоглобин 6,5%. В общем анализе крови уровень гемоглобина 115 г/л. Какие дополнительные лабораторные анализы необходимо провести?
2. Пациент мужского пола, 35 лет, страдает сахарным диабетом 1 типа 6 лет. Гликозилированный гемоглобин 6,6%. Уровень гемоглобина 120 г/л, эритроциты  $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , сывороточное железо 25 ммоль/л, ферритин 3 нг/мл. Оцените характер анемического синдрома. Назначьте если необходимо дополнительное обследование. Определите тактику лечения.

## Список литературы.

1. Гринфельд Е.С. Анемия у людей пожилого возраста / Е.С. Гринфельд // Русский медицинский журнал. - Т.16 - № 29. – 2008. - С. 1944-1948.
2. Куфелкина Т. Ю. Частота анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа г. Казани / Т. Ю. Куфелкина, Ф.В. Валеева // Сахарный диабет. – 2010. - №4. – С.111-112.
3. Куфелкина Т.Ю. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа / Т. Ю. Куфелкина, Ф.В. Валеева // Сахарный диабет. – 2010. - №4. – С.49-53.
4. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева — М.: Ньюдиамед: 2005. – с. 928 [3]
5. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М.В. Шестакова, И.И. Дедов – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.:ил.
6. Шестакова.М.В. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение / М.В. Шестакова, С.А. Мартынов // Consilium medicum. - 2006. - №9. – С. 39-43.
7. Astor B.C. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). / Astor B.C., P. Muntner, A. Levin et al. // Archives of Internal Medicine - 2002. - №162 – С. 1401-1408.
8. Beghé C. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature/ C.Beghé,A.Wilson, W.B.Ershler // Am J Med, 2004. - №7A. – С. 3S-10S.
9. Chronic inflammation, oxidative stress and effects of erythropoietin in end-stage renal disease patients. / T. Lazarević, B. Stojimirović, M. Poskurica, M. Lazarević et al. // Med Pregl. – 2007. №60 (2). – С. 109-13.
10. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of PRE-dialysis survey on anaemia management Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 ( 5): 1–50
11. Fleming M.D. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. / M.D Fleming. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2008. С. 151-8.
12. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programe managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).
13. Kilpatrick G. S. Prevalence of anemia in the general population. A rural and an industrial area compared / G. S. Kilpatrick // British Medical Journal. 1961. Dec. 30. 1736-38

14. Mohanram A. Outcome studies in diabetic nephropathy / A. Mohanram, R.D. Toto // Seminars in Nephrology - 2003 - T. 23 №3. – C. 255-71.
15. Thomas M.C. Anemia in patients with type 1 diabetes / M. C. Thomas, J. M. Richard // J Clin Endocrinol Metab. 2004. T89. №9. – C.4359-63.
16. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G Weiss, L.T Goodnough. // New. Eng. J. Med. — 2005. – T. 352, № 10. — C.1011—1023.
17. World health organization. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004. – 2nd ed.