

УДК: 616.155.194-07-08

Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение синдрома анемии в терапевтической практике

Фадеенко Г.Д., Фролова-Романюк Э.Ю.

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Под анемией принято считать снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин и количества эритроцитов ниже $4,0 \times 10^{12}/л$ и $3,5 \times 10^{12}/л$, соответственно. Дефицит железа - наиболее распространенная причина анемии во всем мире. По данным ВОЗ, 15-20% населения Земли страдает скрытым дефицитом железа и железodefицитной анемией.

В организме взрослого человека содержится 3 - 5 г железа, две трети которого входят в состав гемоглобина. В среднем в сутки в организм человека поступает с пищей около 15 мг железа, причем всасывается не более 5 - 10% от этого количества. В двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишке железо всасывается преимущественно в виде двухвалентной формы. В крови происхо-

дит связывание железа с трансферрином - транспортным белком, который осуществляет его перенос в костный мозг, к предшественникам эритроцитов. Известно, что для нормального гемопоэза организму требуется 25 мг железа в сутки. Из кишечника всасывается всего лишь 1-1,5 мг ежедневно. Остальное количество железа, необходимое для нормального эритропоэза, обеспечивается высокоэффективной повторной реутилизацией железа из разрушающихся эритроцитов [1,3].

Причины развития железodefицитных состояний многообразны и могут быть разделены на следующие группы:

1. Связанные с патологией желудочно-кишечного тракта в следствии кровотечений из различных его отделов; при мальабсорбции (при целиакии, атрофическом гастрите, который может

являться и следствием дефицита железа)

2. Физиологические (бурный рост, беременность)

3. Обусловленные диетой (вегетарианство, старческий возраст)

4. Связанные с патологией мочеполовой системы (при маточных кровотечениях и гематурии).

Общепринято выделять две формы железodefицитных состояний: латентный (прелатентный) дефицит железа и железodefицитную анемию. Латентный дефицит железа характеризуется уменьшением количества железа в его депо и снижением уровня транспортного железа крови при еще нормальных показателях гемоглобина и эритроцитов.

Прелатентный дефицит железа характеризуется следующими признаками: отсутствие анемии (уровень гемоглобина нормальный); отсутствие сидеропеничес-

кого синдрома (тканевой фонд железа сохранен); нормальный уровень сывороточного железа; снижение запасов (депо) железа. Уменьшение запасов железа можно выявить с помощью следующих лабораторных методов: 1) определение ферритина сыворотки крови радиоиммунным методом (норма для мужчин 85-130 мкг/л, для женщин — 58-150 мкг/л). Достоверно о снижении запасов железа свидетельствует уровень ферритина менее 12 мкг/л.

2) исследование стернально-го пунктата — при снижении депо железа значительно уменьшается количество сидеробластов в костном мозге (норма - 20-50%), при снижении запасов железа количество их снижается до 15% и ниже.

Латентный дефицит железа диагностируется на основании следующих признаков: отсутствие анемии (содержание гемоглобина и эритроцитов в норме); наличие клинических признаков сидеропенического синдрома (в связи со снижением тканевого фонда железа); снижение уровня сывороточного железа (норма при различных методиках определения для мужчин 9-30 мкмоль/л, у женщин — 7-27 мкмоль/л), что отражает уменьшение транспортного фонда железа; общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) повышена (норма у мужчин и женщин 44.8-70 мкмоль/л). ОЖСС отражает степень «голодания» сыворотки крови и насыщения железом трансферрина. Обычно при дефиците железа ОЖСС повышена [2,3].

Для железодефицитной анемии характерно уменьшение всех метаболических фондов железа, в том числе и транспортного, снижения количества эритроцитов и гемоглобина.

Клинические проявления железодефицитной анемии обусловлены недостаточным обеспечением тканей кислородом, при этом у больных наблюдаются астенический синдром, кардиалгии, частые простудные заболевания, дистро-

фические изменения кожи, волос, роговицы, мышц (слабость скелетных мышц и сфинктеров).

Диагностика железодефицитной анемии заключается в оценке гематологических показателей: снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови ниже нормы; снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах; снижение цветового показателя; наличие гипохромии эритроцитов; преобладание в мазке периферической крови среди эритроцитов микроцитов (эритроцитов уменьшенного диаметра); наличие анизоцитоза (неодинаковой величины эритроцитов) и пойкилоцитоза (их различной формы); нормальное содержание ретикулоцитов в периферической крови (при выраженном кровотечении и после лечения препаратами железа возможно их увеличение); тенденция к лейкопении; при значительной кровопотере возможен умеренный тромбоцитоз [2,5].

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, для эффективной профилактики анемии ежедневная доза должна составлять 60 мг железа и 250 мг фолиевой кислоты, при лечении анемии - доза удваивается, предпочтительнее использовать препараты с пролонгированным высвобождением железа. На сегодняшний день существует большое количество железосодержащих препаратов. Выбор конкретного препарата, пути введения, кратность и дозы могут вызвать у врача затруднения. И все же, как вводить препараты железа парентерально или во внутрь? Необходимо учитывать, что некоторые пациенты предпочитают «уколы», парентеральный путь введения необходим при непереносимости этих препаратов при приеме внутрь, нарушениях всасывания, при парентеральном питании, болезни Крона. Вместе с тем, парентеральные препараты обладают большим количеством побочных эффектов (диспепсические расстройства, лихорадка,

аритмии, гемосидероз, гематурия, аллергический дерматит, анафилактический шок, абсцесс в месте введения, флебиты). При проведении терапии препаратами железа необходимо учитывать следующие особенности: адекватный прирост Hb обеспечивается при назначении 100-80 мг двухвалентного железа в сутки; более высокие дозы не гарантируют повышение всасывания железа, всасывание железа уменьшается под влиянием некоторых пищевых ингредиентов (соли, фосфорной кислоты, кальция, танина и др.) и медикаментов (тетрациклинов, антацидов). При адекватной терапии нормализация уровня Hb в большинстве случаев наступает через 2-3 недели, а для восполнения организма железом лечение должно продолжаться 1-3 месяца после нормализации уровня Hb. Неэффективность проводимой терапии возможна при: отсутствии дефицита железа (неправильная трактовка анемии и ошибочное назначение препарата), недостаточной дозировке, длительности лечения, нарушении всасывания (при назначении внутрь), из-за сопутствующей патологии и/или одновременном приеме веществ, нарушающих всасывание, наличии хронических необнаруженных кровопотерь, сочетании железодефицитной анемии с другими синдромами (В₁₂- и фолиеводефицитной анемиями) [1,7].

Часто в практике врача-терапевта могут встречаться и железоперераспределительные анемии (анемии при нарушенной реутилизации железа) — это анемии, обусловленные нарушением перемещения железа из депо в плазму крови и далее к эритроцариоцитам. При этом происходит своеобразное перераспределение железа: оно сосредоточено преимущественно в депо — местах хранения железа. Наиболее часто железоперераспределительные анемии встречаются при туберкулезе, инфекционном эндокардите, нагноительных заболеваниях (абсцес-

сах), инфекциях мочевыводящих путей, холангитах, ревматоидных и инфекционных артритов, хронических гепатитах, опухолях. При чем у пожилых такая анемия может быть единственным проявлением основного заболевания. При оценке гематологических показателей отмечается повышение уровня сывороточного железа (реже он остается в пределах нормы), гипохромия эритроцитов, повышение содержания сывороточного ферритина, повышение количества сидеробластов в костном мозге, клинико-лабораторные признаки активного воспаления, опухолевого процесса. Характерно отсутствие эффекта от препаратов железа. Терапия направлена на лечение основного заболевания, а назначение витамина В₁₂, препаратов железа должно оказывать эффект.

Наряду с железодефицитными состояниями при патологии желудочно-кишечного тракта встречаются и мегалобластные анемии (обусловленные нарушением синтеза ДНК в эритрокариотах вследствие дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты).

В основе В₁₂-дефицитной анемии лежит нарушение всасывания витамина В₁₂ вследствие недостаточности или полного отсутствия внутреннего фактора Касла, который вырабатывается париетальными клетками желудка. Образование антител к париетальным клеткам желудка или к внутреннему фактору Касла приводит к его дефициту, что нарушает всасывание витамина В₁₂. При этом фактором риска является фундальный гастрит. Другие В₁₂-дефицитные анемии возникают при следующих состояниях: гастрэктомии, синдроме «приводящей петли», инвазии лентецом широким, синдроме нарушенного всасывания, хроническом панкреатите, хроническом алкоголизме, приеме некоторых лекарственных средств (бигуанидов, аминосалициловой кислоты, пероральных контрацептивов и

др.), вегетарианской диете без дополнительного приема витамина В₁₂.

При дефиците витамина В₁₂ нарушается синтез тимидина, что приводит к нарушениям синтеза ДНК и клеточной пролиферации. Наиболее чувствительными к этому оказываются активно делящиеся клетки. В костном мозге нарушается процесс созревания клеток-предшественников всех трех ростков кроветворения. Основной патогенетический механизм - это мегалобластный эритропоэз, вызванный нарушением синтеза ДНК, что приводит к задержке клеточного деления, избыточному накоплению Нб в эритроците и его увеличению. Эритропоэз становится неэффективным: его ускорение сопровождается увеличением количества незрелых клеток в крови [6,8].

В костномозговом пунктате обнаруживаются аномальные эритроциты со структурными ядрами - мегалобластами. Обилие клеток в пунктате, цитоплазма которых окрашивается в синий (базофильный) цвет, создает картину «синего» костного мозга. Анемия вследствие неэффективного эритропоэза приводит к гемической гипоксии, нарушению внутриклеточного метаболизма. Ускоренная гибель мегалобластов приводит к гипербилирубинемии (за счет непрямого билирубина) и развитию желтухи, которая часто может сопровождаться лейкопенией и тромбоцитопенией. Дефицит витамина В₁₂ способствует нарушению обмена жирных кислот, образуются пропионовая и метилмалоновая кислоты, токсичные для нервных клеток, способствующие развитию фуникулярного миелоза [5,6].

В проявлениях В₁₂-дефицитной анемии можно выделить три синдрома: собственно анемический, поражение пищеварительной системы и неврологический. Развитие клинической картины фуникулярного миелоза, как правило, наблюдается при тяжелом и

длительном течении заболевания.

Диагностика В₁₂-дефицитной анемии основана на обнаружении, наряду с клиническими, характерных гематологических изменений: панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); сдвиг лейкоцитарной формулы влево; макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз; обнаружение мегалоцитов (гиперхромные эритроциты диаметром 11-12 мкм без просветления в центре), телец Жолли (мелких темно-фиолетовых включений в эритроцитах) и кольца Кэбота (гиперсегментированные нейтрофилы); нормальное или несколько сниженное количество ретикулоцитов. В биохимическом анализе крови выявляют следующие изменения: содержание витамина В₁₂ в плазме крови составляет менее 100 пг/мл (норма 160-950 пг/мл); увеличение содержания ферритина в сыворотке крови; гипербилирубинемия за счет не прямой фракции; увеличение активности фермента ЛДГ. Возможно обнаружение антител к внутреннему фактору Касла и париетальным клеткам желудка [2,4].

К основным лабораторным диагностическим критериям В₁₂-дефицитной анемии относят: гиперхромный характер анемии (сравнительно редко цветовой показатель нормальный); характерные изменения эритроцитов периферической крови (макроцитоз, телеца Жолли, кольца Кэбота, ретикулоцитопения); изменения со стороны лейкоцитов периферической крови (лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов); тромбоцитопения; изменения миелограммы (появление в костном мозге мегалобластов, гиперплазии красного кровяного ростка, гиперсегментации нейтрофилов); низкое содержание витамина В₁₂ в крови.

К дополнительным диагностическим критериям могут относиться наличие атрофического гастрита; ахилия; отсутствие гастромукопротеина в желудочном соке (у

80-90% больных классическая пернициозная анемия, обусловленная дефицитом гастромукопротеина); обнаружение в крови антител к париетальным клеткам желудка, гастромукопротеину; положительный результат пробной терапии витамином В₁₂. На 5-7 день лечения количество ретикулоцитов в периферической крови резко возрастает (так называемый ретикулоцитарный криз). В диагностике В₁₂-дефицитной анемии наибольшее значение придается основным диагностическим критериям, прежде всего обнаружению в стерильном пунктате мегалобластов. Целесообразно определять также содержание в крови витамина В₁₂.

За последнее десятилетие многие работы показали, что *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является причиной развития ряда сердечно-сосудистых, дерматологических, ревматологических, гематологических заболеваний [10, 11]. Возможный механизм, лежащий в основе внегастральной патогенности, связанной с *H. pylori*, включает непосредственное воздействие бактерии: активация воспалительного процесса наряду с высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления и последующими системными эффектами; и в конечном итоге мимикрия между антигенами бактерии и хозяина [9, 11].

В последние годы появилось большое количество публикаций, в которых предполагается роль инфекции *Helicobacter pylori*, как этиологического фактора рефрактерной железодефицитной анемии, не отвечающей на терапию железосодержащими препаратами. Предположительно, механизм развития анемии основан на захвате железа бактериями в полости желудка и снижении внутрижелудочного уровня аскорбиновой кислоты, что может приводить к нарушению алиментарного всасывания железа [7, 9]. Обследование больных, страдающих железодефицитной анемией, которая не

поддавалась лечению препаратами железа, показало высокую распространенность у них инфекции *H. pylori*. Назначение антибактериальных средств направленных на ликвидацию этой инфекции привело к нормализации гематологических показателей [8].

Ряд исследователей считают, что своевременное проведение лечения, направленного на эрадикацию этой бактерии из организма будет способствовать снижению количества случаев тяжелой, не уступающей обычным методам лечения железодефицитной анемии [8, 11].

Приводим клиническое наблюдение, когда хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, инициировал рефрактерную к терапии железодефицитную анемию.

Больная М., 53 лет, поступила в клинику Института терапии АМН Украины с жалобами на общую слабость, возрастающую при физической нагрузке и ходьбе, головокружение, отсутствие аппетита, постоянную сонливость, одышку при физической нагрузке и учащенное сердцебиение. Из анамнеза болезни выяснилось, что при обследовании в железнодорожной больнице в связи с поступлением на работу в феврале 2003 г. была обнаружена умеренно выраженная гипохромная анемия. Амбулаторно принимала в течение 1 месяца препараты железа. Однако контроль после лечения не проводила, к врачу не обращалась до августа 2003 г. В августе 2003 г. обратилась к терапевту по месту жительства в связи с затянувшейся простудой; при лабораторном обследовании вновь была обнаружена гипохромная анемия, лечилась в терапевтическом стационаре препаратами железа парентерально и во внутрь (ферум лек) с последующим амбулаторным лечением препаратами железа в течение 2-х месяцев без существенного эффекта. Около 10 лет страдает хроническим гастритом. Направлена на обследование и лече-

ние в стационар.

Объективное исследование. Общее состояние относительно удовлетворительное. Активна. Кожные покровы, бледные, суховаты; склеры обычного цвета. Из физикальных данных обращает внимание тахикардия (до 100 уд в 1 мин).

Язык влажный, розовый, у корня обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка - не увеличены. Стул без патологических примесей, склонность к запорам.

При проведении лабораторных методов исследования - в общем анализе крови: НЬ — 83 г/л, эр. 3,1x 10¹²/л, л. - 5,3x10⁹/л, СОЭ — 12 мм/час. Формула крови: п. — 2%, с. — 63%, э. — 2%, м — 6%, лимф. — 27%. При проведении биохимических исследований крови: белковый спектр, печеночные пробы, сахар крови и др. показатели оставались в пределах нормальных величин. ОЖСС — 73,5 мкмоль/л. При проведении ЭКГ зафиксирована синусовая тахикардия. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечалось только повышение эхогенности поджелудочной железы. Была проведена рентгенография пищевода и желудка. Пищевод свободно проходим для контраста. Свод и газовый пузырь желудка не изменены. В желудке натощак содержится жидкость. В антральном отделе складки слизистой утолщены, перистальтика вялая, эвакуация не нарушена. Заключение: признаки хронического гастрита. С целью уточнения диагноза проведена ФГДС с биопсией. Пищевод свободно проходим. Слизистая оболочка пищевода бледно-розовая, светлая, тонковолокнистая. Складки продольные. Просвет пищевода не изменен. Натощак в желудке незначительное количество мутного содержимого с примесью хлопьев слизи. Слизистая оболочка желудка диффузно истончена, с просвечивающимися

сосудами, контактно ранима, мозаичного вида - участки умеренно гиперемированной слизистой чередуются с участками западений серовато-розового цвета овальной формы, размером до 2 мм. Привратник сомкнут. Эндоскопическая картина двенадцатиперстной кишки - без особенностей. Заключение: признаки диффузного атрофического гастрита. Микроскопически: хронический атрофический гастрит с явлениями метаплазии эпителия без признаков малигнизации. При проведении уреазного теста реакция на *H. pylori* резко положительна. Данные интрагастральной рН-метрии: базальный уровень рН 3,2-3,4 (сниженная кислотообразующая функция)

Учитывая вышеперечисленные данные был выставлен клинический диагноз: Хронический *H. pylori* - ассоциированный атрофический гастрит со сниженной кислотообразующей функцией желудка.

Железодефицитная анемия (вторичная?) средней степени тяжести.

После назначения соответствующего лечения: стандартной антигеликобактерной терапии, которая включала в себя контролок 40 мг дважды, в сутки, флемоксин-солютаб 1000 мг 2 раза в день, клацид по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, и тардиферон по 1 таб. 2 раза в день. Через 2 нед от начала проведения терапии самочувствие больной значительно улучшилось: повысилась толерантность к физическим нагрузкам, нормализовался аппетит, исчезли одышка, головокружение. В клиническом анализе крови уровень гемоглобина составил 112 г/л. Рекомендован прием тардиферона в течение 2-х мес. с обязательным контрольным исследованием общего анализа крови каждые 2 нед. Контрольное обследование через 3 месяца: уровень гемоглобина - 135 г/л, все показатели красной крови в пределах нормы. Лечение прекращено.

Таким образом, еще раз хоте-

лось бы подчеркнуть, что при лечении анемических состояний важно учитывать характер анемии, все этиологические факторы, приводящие к ее развитию, а сама терапия должна быть патогенетически обоснованной, направленной на лечение основного заболевания.

Литература

1. Внутренние болезни. Книга 7: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, Л. Дж. Иоссельбахера, Р. Г. Петтерсдорфа и др. - М.: Медицина. - 2001. - С. 572-703.
2. Исследование системы крови в клинической практике. / Под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. М.: - Триада - X., 2001. 480 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике. / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1997. - 368 с.
4. Романова А. Ф., Выговская Я. И., Логинский В. И. и др. Справочник по гематологии. - К.: Здоров'я, 2001. - 324 с.
5. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. Т 1: Пер. с англ. / под. Ред. Р. Берлоу, Э. Флетчера. - М.: Мир. - 1999. - С. 772-772, С. 836-843.
6. Терапия: пер. с англ. Доп. // гл. ред. А. Г. Чуцалин. - М.: Гэотар медицина. 1999. - Medicine // Ed. by Allen R Myers // Philadelphia. Williams & Wilkins.
7. Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496-501.
8. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Aech Dis Child* 2003; 88: 178.
9. Konstaki M, Fessatou S, Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 177-9.
10. Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a seroepidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 754-7.
11. Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, Shimodan M, Asaka M. Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in

adults after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Int. Med* 2002; 41: 491-4.