

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

**ВОПРОСЫ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ
В ГЕМАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

Допущено Министерством образования и науки
Кыргызской Республики в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений

*Посвящается 25-летию
Медицинского факультета КРСУ*

Бишкек 2019

УДК 616.15-079.4-08(075)

ББК 54.11

В 74

Ответственный редактор:

А.С. Джумагулова, д-р мед. наук, проф.

Рецензенты:

Э.М. Миррахимов, д-р мед. наук, проф.,

КГМА им. И.К. Ахунбаева,

Ж.З. Мамытбекова, канд. мед. наук,

доцент КГМА им. И.К. Ахунбаева,

С.И. Умарова, канд. мед. наук, доцент КРСУ

Авторский коллектив:

Г.С. Бобушева, И.С. Сабиров, Р.К. Урумбаев, С.М. Шахнабиева,

К.А. Джайлобаева, Д.М. Мирбакиева

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОУВПО КРСУ

В 74 ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ В ГЕМАТОЛОГИИ: учеб. пособие /
Г.С. Бобушева, И.С. Сабиров, Р.К. Урумбаев и др. – Бишкек: Изд-во
КРСУ, 2019. – 162 с.

ISBN 978-9967-19-611-7

Рассматриваются вопросы распространенности и течения основных синдромов в гематологии при внутренних болезнях, их дифференциальной диагностики и лечения. Отражены диагностические критерии основных гематологических заболеваний, часто требующих уточнения диагноза с целью своевременной госпитализации в специализированные гематологические учреждения для адекватного лечения и ведения пациентов.

Предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов, преподавателей и врачей.

В 4108040200-18

УДК 616.15-079.4-08 (075)

ББК 54.11

ISBN 978-9967-19-611-7

© ГОУВПО КРСУ, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ.....	8
АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	17
КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ.....	28
Общие признаки анемического синдрома	30
Анемический синдром у беременных женщин.....	31
Анемический синдром у людей пожилого возраста.....	31
Диагностика анемического синдрома.....	32
Лечение анемического синдрома.....	33
Анемии вследствие кровопотери – постгеморрагические (острая и хроническая)	33
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ.....	41
Дифференциальный диагноз гипохромных анемий.....	49
Лечение ЖДА.	50
В ₁₂ -ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ.....	52
Лечение В ₁₂ - и фолиеводефицитной анемии	59
ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ	61
Дифференциальный диагноз гемолитических анемий	67
ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.....	96
ГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	101
ГЕМОБЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	116
ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ	133
СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ.....	150
ЛИТЕРАТУРА	157

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АС	– анемический синдром
АТФ	– аденозинтрифосфат
АХЗ	– анемия хронических заболеваний
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БАВ	– биологически активные вещества
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГА	– гемолитическая анемия
ГГТ	– гамма-глутаминтрансфераза
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФА	– иммуноферментный метод исследования
КМН	– костномозговая недостаточность
ЛС	– лекарственное средство
МБА	– мегалобластные анемии
МЕ	– международные единицы активности
МКБ-10	– Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МСН	– среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС	– средняя концентрация гемоглобина в эритроците
ОАК	– общий анализ крови
ОЖСС	– общая железосвязывающая способность железа сыворотки крови
ПККА	– парциальная красноклеточная аплазия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РОЭ	– реакция оседания эритроцитов
САА	– сидероахрестические анемии

СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТА	– талассемия
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦП	– цветной показатель
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭРП	– эритропоэтин
ЯМР	– ядерно-магнитнорезонансная томография
ABO	– группы крови системы ABO
Hb	– гемоглобин
Hb A	– гемоглобин A
Hb F	– гемоглобин фетальный
Hb S	– гемоглобин S
Ht	– гематокрит
Ig A	– иммуноглобулин A
IgE	– иммуноглобулин E
Ig g	– иммуноглобулин G
Ig м	– иммуноглобулин M
Rh	– резус-фактор

ВВЕДЕНИЕ

Поражение системы крови может протекать как в виде самостоятельной патологии, так и сопровождать заболевания внутренних органов, вследствие чего требуется проведение дифференциальной диагностики в рамках основных синдромов, встречающихся в деятельности врача общей практики.

В настоящее время в рамках гематологии объединены три группы заболеваний – анемии, геморрагические диатезы и гемобластозы. Следует помнить, что анемии могут быть самостоятельными заболеваниями, но чаще являются синдромами в составе каких-либо других болезней, то есть имеют вторичный характер. Геморрагические диатезы, как правило, самостоятельные заболевания. И только гемобластозы всегда являются самостоятельными заболеваниями, то есть имеют строго очерченную нозологическую принадлежность. В ряде случаев анемический синдром является ведущим в клинической картине и обуславливает прогноз и исход болезни. Поэтому своевременная диагностика анемий, выявление заболеваний, вызвавших их, вопросы лечения и профилактики на раннем этапе развития болезней имеют важное значение.

Цель настоящего пособия – дать представление об основных принципах лабораторной диагностики патологии крови, а также научить умению анализировать количественные и качественные изменения форменных элементов и общего объема крови, делать заключение по гемограммам, в конечном итоге, проводить дифференциальный диагноз синдромов в гематологии, чтобы своевременно перенаправить пациента для уточнения диагноза и лечения в специализированное гематологическое лечебно-профилактическое учреждение.

В пособии представлена информация по проведению дифференциального диагноза основных синдромов в гематологии и принципов лечения основных клинических форм. Отдельное место в пособии отводится рассмотрению вопросов патологии гемостаза: классификации, этиологии, патогенеза гемостазиопатий, их клинических проявлений, а также принципов диагностики.

В пособие включена информация об особенностях современных методов оценки нарушений системы крови и гемостаза.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов. Оно также может быть полезным для ординаторов и врачей широкого профиля.

ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ

Важнейшим компонентом внутренней среды организма является кровь – жидкая ткань организма. Г.Ф. Ланг (1939) выдвинул понятие «система крови». В систему крови входят: кровь, регулирующий нейрогуморальный аппарат, а также органы, в которых происходит образование и разрушение клеток крови (костный мозг, лимфатические узлы, вилочковая железа, селезенка, печень).

Функции крови

К функциям крови относятся:

Транспортная – выражается в том, что кровь переносит (транспортирует) различные вещества: кислород, углекислый газ, питательные вещества, гормоны и т. д.

Дыхательная – переносит кислород от органов дыхания к клеткам организма и углекислый газ – от клеток к легким.

Трофическая – переносит питательные вещества от пищеварительного тракта к клеткам организма.

Экскреторная – транспортирует конечные продукты обмена веществ (мочевина, мочевая кислота, углекислый газ и др.), а также избыточную воду, органические и минеральные вещества к органам выделения (почки, легкие, потовые железы и др.).

Терморегуляторная – выражается в том, что кровь, обладая большой теплоемкостью, транспортирует тепло от более нагретых органов к менее нагретым и органам теплоотдачи, то есть кровь способствует перераспределению тепла в организме и поддержанию температуры тела.

Защитная – проявляется в процессах гуморального (связывание антигенов, токсинов, чужеродных белков, выработка антител) и клеточного (фагоцитоз) специфического и неспецифического иммунитета, а также в процессах свертывания (коагуляции) крови, протекающих с участием компонентов крови.

Регуляторная – проявляется в реализации гуморального вида регуляции, то есть регуляции через доставку гормонов, пептидов

и других биологически активных веществ к клеткам организма. Таким образом, кровь, осуществляя связь между различными компонентами организма, обеспечивает объединение их в единое целое и соотнесение уровней их функционирования между собой.

Осуществление креаторных связей – передача с помощью макромолекул информации, которая обеспечивает регуляцию внутриклеточных процессов синтеза белка, сохранение степени дифференцированности клеток, постоянства структуры тканей и т. д.

Гомеостатическая – участие крови в поддержании постоянства внутренней среды организма (например, постоянства рН, водного баланса, уровня глюкозы и многое др.) или осуществления постоянного обмена, направленного на обеспечение непрерывного поступления к клеткам необходимых веществ и удаление продуктов жизнедеятельности.

Константы крови

1. *Содержание основных форменных элементов крови:*

- эритроцитов у мужчин $4,0-5,0 \times 10^{12}/л$, у женщин $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$;
- лейкоцитов $4,0-9,0 \times 10^9/л$; тромбоцитов $180-320 \times 10^9/л$.

2. *Количество гемоглобина (Hb).* У мужчин – 130–160 г/л, у женщин – 120–140 г/л.

3. *Количество крови, циркулирующей по сосудам.* Общее количество крови в организме составляет 4–6 л, из них в состоянии покоя циркулирует около половины, другая половина (45–50 %) находится в депо (в печени – до 20 %, в селезенке – до 16 %, в кожных сосудах – до 10 %).

4. *Скорость оседания эритроцитов (СОЭ):* у мужчин – 2–10 мм/ч, у женщин – 2–15 мм/ч. СОЭ зависит от многих факторов: количества эритроцитов, их морфологических особенностей, величины заряда, способности к агрегации, белкового состава плазмы, от состояния организма. Так, например, при беременности, воспалительных процессах, эмоциональных напряжениях и других СОЭ увеличивается.

5. *Количество белков в плазме.* Общее количество белков в плазме составляет 7–8 %. Белки плазмы делят на три основные группы: альбумины (4,5 %), глобулины (1,7–3,5 %) и фибриноген (0,2–0,4 %). Белки в крови выполняют ряд функций:

- создают онкотическое давление крови (0,03–0,04 атм., или 25–30 мм рт. ст.), от которого зависит обмен воды между кровью и межклеточной жидкостью; при снижении величины онкотического давления крови происходит выход воды из сосудов в интерстициальное пространство, что приводит к отеку тканей;
- определяют вязкость крови, что, в свою очередь, оказывает влияние на гидростатическое давление крови;
- принимают участие в процессе свертывания крови (фибриноген, глобулины);
- соотношение альбуминов и глобулинов влияет на величину СОЭ;
- являются важным компонентом защитной функции крови (особенно гамма-глобулины);
- принимают участие в транспорте продуктов обмена жиров, гормонов, витаминов, солей тяжелых металлов;
- являются незаменимым резервом для построения тканевых белков;
- участвуют в поддержании кислотно-основного равновесия, выполняя буферные функции (белковый барьер).

6. *Осмотическое давление крови ($P_{осм}$).* $P_{осм}$ крови равно 7,6 атм. и зависит в основном от содержания солей и воды в плазме крови и обеспечивает поддержание на физиологически необходимом уровне концентрации различных веществ, растворенных в жидких средах организма. Осмотическое давление способствует распределению воды между тканями и клетками.

7. *Содержание глюкозы.* В нормальных условиях оно равно 3,3–5,5 ммоль/л.

8. *Содержание кислорода и углекислого газа в крови.* Артериальная кровь содержит 18–20 об % кислорода и 50–52 об % углекислого газа, в венозной крови кислорода 12 об % и углекислого газа 55–58 об %.

9. Кислотно-основное равновесие/состояние крови (КОС).

Активная реакция крови обусловлена соотношением водородных и гидроксильных ионов и является жесткой константой; только при строго определенном КОС возможно нормальное протекание обменных процессов. Для оценки активной реакции крови используют водородный показатель или рН крови, равный 7,36 (артериальной крови 7,4; венозной – 7,35). Увеличение концентрации водородных ионов приводит к сдвигу реакции крови в кислую сторону, что называется *ацидозом*. Уменьшение концентрации водородных ионов и увеличение концентрации гидроксильных ионов ОН приводит к сдвигу реакции в щелочную сторону, что называется *алкалозом*.

Характеристика форменных элементов крови

Эритроциты. Представляют собой безъядерные клетки, состоящие из белково-липидной оболочки и стромы, заполненной гемоглибином (Нв). В эритроцитах обменные процессы протекают медленно и не требуют больших затрат кислорода на собственные нужды, что позволяет сохранить его для работающих клеток организма. В цитоплазме зрелых эритроцитов отсутствуют органеллы. Она на 34 % состоит из пигмента Нв. Нв – белок, содержащий железо. В одном эритроците находится около 400 млн молекул Нв. В его состав входят белок глобин и небелковая пигментная группа гем. Гем содержит двухвалентное железо, соединяющееся с глобином, кислородом и углекислым газом. Основная функция Нв – транспорт кислорода и углекислого газа. Нв, присоединивший O_2 , называют оксигемоглибином. Он имеет ярко-алый цвет. Нв, свободный от кислорода (восстановленный гемоглобин), темно-вишневого цвета. Присоединение кислорода к Нв с образованием оксигемоглобина происходит при высоком парциальном давлении кислорода в легочных капиллярах. При низком парциальном давлении кислорода связь Нв с кислородом становится непрочной. Кислород освобождается и диффундирует в окружающие клетки и ткани.

Основной функцией эритроцитов является перенос кислорода в составе оксигемоглобина от альвеол легких к тканям и частично углекислого газа в составе карбогемоглобина от тканей к легким. В этом заключается дыхательная функция эритроцитов.

Образование эритроцитов – *эритропоэз* – осуществляется в красном костном мозге, который находится в плоских костях и метафизах трубчатых костей.

Для образования эритроцитов необходимы витамин В₁₂ и фолиевая кислота. Витамин В₁₂ поступает в организм с пищей и является внешним фактором кроветворения. Его всасывание происходит лишь в том случае, когда он взаимодействует с внутренним фактором кроветворения, который выделяется железами желудка. При отсутствии этого фактора всасывание витамина В₁₂ нарушается. Для эритропоэза необходим также витамин С, который стимулирует всасывание железа из кишечника, усиливает действие фолиевой кислоты и способствует образованию гема. Витамин В₆ оказывает влияние на синтез гема, а витамин В₂ необходим для образования липидной стромы эритроцитов.

Процесс разрушения оболочки эритроцитов, вследствие которого происходит выход гемоглобина в плазму, называется *гемолизом*.

Лейкоциты – белые кровяные клетки, в которых имеется ядро и цитоплазма. Лейкоциты вместе с кроветворной тканью образуют белый росток крови, или *лейкон*. Увеличение количества лейкоцитов называется *лейкоцитозом*, а уменьшение – *лейкопенией*. Различают физиологический и реактивный *лейкоцитоз*.

Физиологический лейкоцитоз наблюдается после приема пищи, во время беременности, при мышечной работе, сильных эмоциях, болевых ощущениях; является перераспределительным состоянием.

Реактивный лейкоцитоз возникает при воспалительных процессах и инфекционных заболеваниях; обусловлен повышенным выбросом клеток из органов кроветворения с преобладанием молодых форм.

Лейкопения наблюдается при некоторых инфекционных, аутоиммунных заболеваниях. Неинфекционная лейкопения свя-

зана главным образом с повышением радиоактивного фона, применением ряда лекарственных препаратов.

Все виды лейкоцитов обладают в различной степени амебодной подвижностью. При наличии определенных химических раздражителей лейкоциты могут проходить через эндотелий капилляров и перемещаться к раздражителю (микробу, распадающейся клетке организма, инородным телам или комплексу «антиген – антитело»), при достижении которого лейкоцит фагоцитирует его, а затем с помощью своих пищеварительных ферментов «переваривает». Кроме того, лейкоциты выделяют ряд важных для защиты организма веществ: антитела, обладающие антибактериальными и антитоксическими свойствами, вещества фагоцитарной реакции и заживления ран.

В зависимости от того содержит ли цитоплазма зернистость или она однородна, лейкоциты делят на две группы: зернистые (гранулоциты) и незернистые (агранулоциты). К *зернистым* лейкоцитам относятся: эозинофилы, базофилы, нейтрофилы. К *незернистым* относят: лимфоциты и моноциты. В клинике при оценке количества лейкоцитов имеет значение не только их общее количество, но и процентное соотношение всех форм лейкоцитов, что получило название *лейкоцитарной формулы* (лейкограммы). Функции отдельных форм лейкоцитов различны.

Эозинофилы обладают фагоцитарной способностью, но из-за малого количества в крови их роль в этом процессе невелика. Основная их функция заключается в том, что они разрушают токсины белкового происхождения, чужеродные белки и комплексы «антиген – антитело».

Базофилы продуцируют и содержат биологически активные вещества (гистамин, гепарин). Гепарин препятствует свертыванию крови в очаге воспаления, а гистамин расширяет капилляры, что способствует рассасыванию и заживлению. В этом заключается физиологический смысл увеличения количества базофилов в заключительную фазу острого воспаления.

Нейтрофилы защищают организм от проникающих в него микробов и их токсинов. Они быстро появляются на месте повреждения или воспаления, скорость их движения в интерстици-

альном пространстве достигает 40 мкм в минуту. Нейтрофилы фагоцитируют живые и мертвые микробы, разрушающиеся клетки, чужеродные частицы, а затем переваривают их при помощи собственных ферментов. Нейтрофилы секретируют лизосомные белки, продуцируют *интерферон*, оказывающий противовирусное действие.

Моноциты проявляют выраженную фагоцитарную активность.

Лимфоциты обладают большим сроком жизни (до 20 лет и более) и обладают способностью не только проникать из крови в ткани, но и возвращаться обратно в кровь. Они являются одним из центральных звеньев иммунной системы организма, осуществляя формирование специфического иммунитета, реализацию иммунного надзора. Это осуществляется благодаря их способности различать «свое» и «чужое» при помощи мембранных рецепторов, которые активируются при контакте с чужеродными белками. Выявляются такие формы, как Т-клетки: киллеры (убийцы), хелперы (помощники), супрессоры (угнетатели) и В-лимфоциты. Исследуются лимфокины – активаторы функций, синтезируемые этими клетками.

В конечном итоге, лейкоциты осуществляют синтез защитных антител, лизис чужеродных клеток, обеспечивают реакцию отторжения трансплантата, уничтожают мутантные клетки организма и обеспечивают иммунную защиту.

Тромбоциты – плоские клетки неправильной округлой формы, образуются в костном мозге, продолжительность их жизни от 8 до 11 дней. Функции тромбоцитов определяются их специфическими свойствами: способностью к агглютинации, адгезии и образованию псевдоподий. Тромбоциты продуцируют и выделяют факторы, участвующие во всех этапах свертывания крови. Благодаря способности фагоцитировать инородные тела, вирусы и иммунные комплексы, тромбоциты участвуют в иммунных реакциях организма. Они содержат большое количество серотонина и гистамина, которые оказывают влияние на величину просвета кровеносных сосудов и их проницаемость.

Продукция тромбоцитов регулируется *тромбоцитопоэтинами* кратковременного и длительного действия. Тромбоцитопоэтины кратковременного действия ускоряют отщепление кровяных

пластинок от зрелых мегакариоцитов и ускоряют их поступление в кровь. Тромбоцитопоэтины длительного действия стимулируют дифференцировку и созревание гигантских клеток костного мозга. Благодаря тромбоцитопоэтинам устанавливается точное равновесие между разрушением и образованием кровяных пластинок.

Гемостаз. Свертывание крови

Пока кровь течет по неповрежденным кровеносным сосудам, она остается жидкой. Жидкое состояние крови и замкнутость кровеносного русла – необходимое условие жизнедеятельности организма. Но стоит повредить сосуд, как довольно быстро образуется сгусток крови. Так, кровь человека, выпущенная из кровеносного сосуда, начинает свертываться через 3–4 мин, а через 5–6 мин превращается в плотный сгусток. Свертывающиеся свойства крови предохраняют организм от кровопотери.

По современным представлениям, процесс свертывания крови протекает в 5 фаз, из которых 3 являются основными, а 2 – дополнительными. В процессе свертывания крови принимают участие много факторов, из них 13 находятся в плазме крови и называются плазменными факторами. Они обозначаются римскими цифрами (I–XIII). Другие 12 факторов находятся в форменных элементах крови (особенно, тромбоцитах, поэтому их называют тромбоцитарными) и в тканях. Их обозначают арабскими цифрами (1–12). Величина повреждения сосуда (состояние эндотелия) и степень участия отдельных факторов определяют два основных механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный.

В первой стадии из поврежденных тромбоцитов и клеток тканей выделяется предшественник тромбопластина. Это вещество, взаимодействуя с белками плазмы крови, преобразуется в активный тромбопластин. Для образования тромбопластина необходимо присутствие ионов кальция (Ca^{++}), а также некоторых белков плазмы, в частности антигемолитического фактора. Если в крови антигемолитический фактор отсутствует, кровь не свертывается. Это патологическое состояние получило название гемофилии.

Во второй стадии белок плазмы крови протромбин при участии тромбопластина превращается в активный фермент тромбин.

В третьей стадии под действием тромбина растворенный в плазме белок фибриноген превращается в нерастворимый фибрин. Фибрин образует сгусток, состоящий из сплетения тончайших волоконцев. В сети из этих волокон оседают клетки крови, образуется тромб.

Для предупреждения свертывания в крови имеется противосвертывающая система. Эндотелий в артериальном русле участвует в поддержании баланса между свертывающей и противосвертывающей системами. В печени и легких образуется вещество гепарин, которое препятствует свертыванию крови.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Анемический синдром (АС), или анемия (малокровие) – клинико-гематологическое патологическое состояние, обусловленное снижением содержания Нв и в большинстве случаев – уменьшением количества эритроцитов в крови (Нв – ниже 130 г/л – у мужчин и 120 г/л – у женщин; эритроцитов – $4,0 \times 10^{12}/л$ – у мужчин и $3,5 \times 10^{12}/л$ – у женщин). При этом в периферической крови одновременно могут обнаруживаться и качественные изменения эритроцитов (величины, формы, окраски, сохранившиеся остатки ядер и др.).

Развитие анемии провоцируют различные патологические процессы, поэтому данное состояние является чаще вторичным и рассматривается в качестве одного из симптомов основного заболевания. Начало дефицитных анемий постепенное. Предрасполагающими факторами являются различные заболевания или поздний токсикоз, анемии у беременной, недоношенность, многоплодная беременность, неправильное или раннее искусственное вскармливание, дисбактериоз, быстро растущие дети, дети с экссудативно-катаральным диатезом, пищевой аллергией, кровопотери. Анемия может быть главным симптомом в клинической картине заболевания, определяющим его исход, а может проявляться незначительно и не влиять на медицинский прогноз. Анемия – наиболее часто встречающаяся в практике врача любой специальности патология системы крови. АС сам по себе редко приводит больного к врачу, чаще всего эту патологию активно выявляет врач.

Анемии могут быть наследственными и передаваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному типу, либо сцеплены с полом. В таких случаях семейный *анамнез* может оказаться решающим в постановке диагноза и должен содержать информацию о заболеваниях всех родственников (родителей, дедушек, бабушек, братьев и сестер, детей, племянников). Прием многих лекарственных средств (как, например, нестероидных противовоспалительных средств, широко использующихся в последнее время) часто вызывает развитие анемии, либо дру-

гих соматических нарушений, сопровождающихся изменениями в составе крови. Поэтому при сборе анамнеза необходимо проводить выяснение возможных случаев намеренного или случайного приема лекарств, или химических агентов.

Поводом для обращения больного с анемией к врачу могут быть следующие ситуации:

- слабость, одышка, сердцебиение, головокружение и др.;
- признаки обострения другого заболевания, обусловленного анемией: стенокардии, появление или усиление признаков сердечной недостаточности, картина церебральной ишемии.

Нередко анемия выявляется как сопутствующий синдром при самых различных заболеваниях и состояниях, например, при:

- уремии при хронической почечной недостаточности;
- сепсисе; геморрагическом синдроме при апластической анемии или лейкозе и др.

Нередко анемию выявляют случайно при относительно удовлетворительном состоянии больного (диспансеризация, обследования по поводу «бледности» или желтухи, предоперационное обследование и др.).

Патогенез, диагностика и лечение анемий хорошо изучены, однако врачи допускают большое число ошибок – от несвоевременной и неправильной диагностики до неадекватного лечения (Воробьев П.С., 2005).

Определением патогенетического варианта анемии является установление основного механизма развития анемии у конкретного больного. В настоящее время выделяют следующие основные патогенетические факторы:

- дефицит железа;
- нарушение синтеза гема (сидероахрестические анемии);
- нарушение синтеза ДНК – мегалобластные анемии (В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемии);
- повышенное кроворазрушение – гемолитические анемии;
- костномозговая недостаточность – гипо- и апластические анемии;
- нарушение регуляции эритропоэза (повышение уровня ингибиторов эритропоэза).

При анемиях формируется несколько синдромов, которые сопровождают различные виды анемий в более или менее выраженных формах: сидеропенический, гематологический, циркуляторно-гипоксический синдромы.

Сидеропенический синдром начинает формироваться при латентном (скрыто протекающем) дефиците железа в организме, прогрессируя по мере развития анемии. В первую очередь, дефицит железа испытывает эпителий, как наиболее пролиферирующая ткань, что сопровождается развитием последующих нарушений:

1. *Повреждение кожного эпителия и его придатков:*

а) шелушение, сухость кожи с трещинами на руках, ногах, нередко выявляются трещины в углах рта; ломкость волос с ранним их поседением; исчерченность, ломкость, расслаивание, ложкообразность (вогнутость) ногтей, обозначаемая как койлонихия;

б) атрофия эпителия языка с его покраснением и болью (атрофический глоссит), с повреждением вкусовых рецепторов и повышением порога вкусовых восприятий. Удовольствие доставляют грубые термические, химические и механические раздражители: любовь к холодному (снег, лёд – погофагия), солёной и острой пище (зубная паста), механически грубая пища (сухие макаронные изделия, крупы, мел, глина);

в) атрофия эпителия носа с атрофическим ринитом, вплоть до озены (зловонный насморк) – прогрессирующий атрофический процесс, происходящий в слизистой оболочке, хрящевых и костных структурах носа и сопровождающийся выделением засыхающего в корки вязкого секрета с неприятным запахом; повреждением рецепторов обоняния с пристрастием к запахам выхлопных газов, керосина, бензина, красок, лаков, ацетона, гу-талины;

г) атрофия, сухость эпителия глотки и верхней трети пищевода с образованием трещин, что обуславливает затруднение глотания и спастическое состояние верхней трети пищевода (дисфагия);

д) атрофический гастрит с нарастающей ахилией и снижением всасывания железа на 0,3–0,5 мг в сутки, что ускоряет нарастание его дефицита.

2. *Снижение содержания миоглобина ведёт к:*

а) общей мышечной слабости, предшествующей и опережающей степень анемии, с ограничением работоспособности и производительности труда;

б) слабости сфинктера мочевого пузыря с непроизвольным мочеиспусканием при повышении внутрибрюшного давления (натуживание, кашель, смех), что характерно для дневного времени суток;

в) снижению перистальтической активности пищевода с атонией его дистальной части и затруднением прохождения пищевого комка (дисфагия) при нормальных данных эзофагоскопии;

г) снижению миоглобина в сердечной мышце, что нарушает транспорт кислорода и её сократимость;

д) снижению базального сосудистого тонуса с склонностью к обморокам (ортостатическим) до появления анемии.

3. *Сниженная сопротивляемость к инфекциям, прежде всего бактериальным.*

Данные клинические проявления могут быть связаны с конкретными органными заболеваниями, но требуют обязательного исключения дефицита железа в организме по показателям железа депо и транспортного железа.

Гематологический синдром представляет собой специфические изменения в анализе крови и костном мозге, обусловленные этиологией и патогенетическим вариантом анемии.

1. *Снижение уровня гемоглобина и эритроцитов:*

По различному уровню Нв в крови выделяют 3 степени тяжести анемии, что определяет выраженность клинической картины. Так, анемия *лёгкой степени* – содержание Нв составляет 120–90 г/л, характеризуется небольшими расстройствами гемодинамики. В некоторых случаях никак не проявляется. Иногда наблюдаются бледность, снижение АД, учащение пульса, головокружение. Анемия *средней степени* тяжести – количество Нв равно 90–70 г/л, симптомы выражены сильнее. Могут наблюдаться об-

морочные состояния, расстройства памяти и мышления, сонливость. Анемия *тяжелой степени* тяжести наблюдается при уровне Нв ниже 70 г/л. Такая анемия является опасным для организма состоянием. Приводит к расстройству всех функциональных систем из-за выраженного недостатка кислорода.

2. *Изменение цветного показателя (ЦП):*

В клинической практике имеет значение деление анемий по ЦП, традиционно определяемому в составе ОАК на:

- нормохромные – с нормальным ЦП (0,85–1,08);
- гипохромные (ЦП < 0,85);
- гиперхромные (> 1,10).

Недостаток ЦП в том, что он зависит не только от содержания Нв в эритроцитах, но и от их размеров и формы. Поэтому более объективный и точный показатель – среднее содержание Нв в одном эритроците (МСН). Нормальная величина МСН у взрослого колеблется от 27 до 31 пикограммов (пг) на 1 эритроцит.

3. *Изменение формы, размеров, окраски эритроцитов:*

- *по форме* – пойкилоцитоз (платоциты, микросфероциты, овалоциты, серповидные, стоматоциты и т. д.);
- *различие по интенсивности окраски* – анизохромия (гипохромные, гиперхромные);

1) по среднему диаметру эритроцитов различают нормоцитарные (7,2–7,5 мкм), микроцитарные (менее 6,5 мкм) и макроцитарные (более 8 мкм) анемии. Анемии с диаметром эритроцитов более 12 мкм называются мегалоцитарными. Поскольку диаметр эритроцита недостаточно точно отражает его размер, особенно при измененных формах (овалоцитоз, сфероцитоз, стоматоцитоз и др.) в современных гематологических анализаторах размер эритроцита характеризуется более объективным показателем – средним объемом эритроцита (MCV, мкм³);

2) изменение количества ретикулоцитов (в норме 0,2–1 % общего содержания эритроцитов):

- повышение ретикулоцитов может служить критерием активации кроветворения в костном мозге. Наблюдается при кровопотере (особенно, острой), гемолитических анемиях (гиперрегенераторные анемии);

- понижение числа ретикулоцитов (абсолютное или относительное) – показатель снижения кроветворения. Наблюдается при гипопластической (апластической) анемии, при анемиях, вызванных недостаточностью железа, витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, а также при приеме цитостатических препаратов или лучевой болезни (гипорегенераторные анемии);

3) определение осмотической резистентности эритроцитов (в норме гемолиз эритроцитов начинается при концентрации хлорида натрия 0,42–0,46 %, а полный гемолиз – при 0,3–0,32 %);

4) изменение содержания железа сыворотки (в норме составляет 12,5–30,4 мкмоль/л). Повышение показателя имеет место при гемолитической, пернициозной и гипопластической анемии. Ложное повышение может отмечаться в тех случаях, когда больной в течение 2–3 месяцев перед исследованием получал парентерально препараты железа. Снижение показателя наблюдается при ЖДА;

5) общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) 30,6–84,6 мкмоль/л – повышается при ЖДА;

6) десфераловый тест – определение железа в суточной моче до и после введения десферала, являющегося комплексом железа, в дозе 500 мг; норма – 0,8–1,3 мг железа). Уменьшение выведения железа наблюдается при ЖДА;

7) определение уровня ферритина в сыворотке (железо запасов); в норме у мужчин – $106 \pm 21,5$ мкг/л, у женщин – $62 \pm 4,1$ мкг/л. Снижение показателя наблюдается при ЖДА.

Циркуляторно-гипоксический синдром. Снижение при гипохромной анемии кислородной ёмкости крови компенсируется увеличением объема протекающей крови, обеспечивающим метаболические потребности тканей. Увеличение минутного объема крови (МОК) и скорости кровотока осуществляется посредством роста ударного объема и частоты сердечных сокращений. Метаболически обусловленное снижение периферического сосудистого тонуса ведёт к увеличению сосудистой ёмкости, компенсируемой выбросом катехоламинов с гипердинамическим типом кровообращения.

При анемии *лёгкой степени* указанные процессы чаще не достигают клинической значимости и не являются поводом для обращения к врачу. Однако возможны снижение толерантности к значительной физической нагрузке, ортостатические обморочные состояния.

При анемии *средней степени* тяжести происходит дальнейшее компенсаторное увеличение МОК с жалобами на сердцебиение, одышку при обычной нагрузке. Состояние сердца является наиболее чувствительным индикатором тканевой гипоксии. Сердечная мышца подвергается не только дополнительной нагрузке объёмом с последующей гипертрофией и повышением потребности в кислороде, но и снижает свою сократимость, обусловленную дефицитом миоглобина. При физикальном обследовании отмечается усиление ограниченного верхушечного толчка с возможным смещением его влево и увеличением левых границ сердца (гипертрофия при длительной анемии). При аускультации – тоны сердца звучные, постепенно присоединяется систолический шум над проекциями клапанов вследствие турбулентных завихрений из-за ускорения кровотока при снижении вязкости крови (аорта, лёгочная артерия, верхушка). На ЭКГ возможно выявление признаков начальной гипертрофии левого желудочка.

При анемии *тяжёлой степени*, сопровождающейся стойкой гипоксией в состоянии покоя, присоединяется жировая дистрофия внутренних органов. Больные предъявляют жалобы на стойкое сердцебиение, одышку, отёчный синдром, вплоть до значительных явлений сердечной недостаточности вплоть до III–IV функционального класса. При обследовании выявляется ослабление разлитого верхушечного толчка, существенное смещение границ влево (миогенная дилатация). Усиливается систолический шум над всеми точками аускультации, особенно над верхушкой – относительная недостаточность митрального клапана. На ЭКГ выявляется депрессия зубца Т, отрицательный зубец Т, отражающие тяжесть дистрофических изменений миокарда. У пожилых пациентов часто диагностируется ложное прогрессирование ИБС в виде впервые возникшей или прогрессирующей стенокардии напряжения.

Каждый из патогенетических вариантов анемий характеризуется определенными клинико-лабораторными признаками. Так, клинические признаки гипосидероза характерны для ЖДА, непрямая гипербилирубинемия обычно встречается при гемолитических анемиях, а геморрагический синдром с тромбоцитопенией – при костномозговой недостаточности. Вместе с тем, многие признаки могут наблюдаться и при других вариантах анемий: небольшая гипербилирубинемия – при B_{12} -дефицитной анемии, гипохромия эритроцитов – при талассемиях, геморрагический синдром – при анемиях, связанных с нарушением регуляции эритропоэза. Также надо иметь в виду, что в клинической практике часто встречаются случаи так называемых «смешанных» анемий, в основе которых лежит сочетание различных механизмов. Например, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты сочетается с гемолизом эритроцитов. Для анемии беременных или анемии, развившейся после резекции желудка, характерен дефицит железа и витамина B_{12} . Поэтому необходимы всестороннее исследование и комплексный подход к установлению механизма вида анемии.

Анемия длительно может не вызывать каких-либо клинических проявлений, поэтому, с клинической точки зрения, полезно выделять **анемический синдром (АС)**, то есть сочетание лабораторных признаков анемии и ее клинических проявлений – гипоксии и гипоксемии.

АС чаще всего – проявление или осложнение заболеваний, сопровождающихся кровотечением (желудочно-кишечные, маточные, легочные, почечные, геморроидальные и т. п.), травмой с повреждением кровеносных сосудов, реже самостоятельным заболеванием, имеющим в своей основе либо нарушения в образовании компонентов красной крови (эритроцитов и Hb), либо гемолиз. Причем, эти нарушения не компенсируются регенераторными механизмами организма больного. Снижение количества Hb, выполняющего роль переносчика кислорода к тканям и удаляющего углекислоту из них, ведет к гипоксии клеток и нарушению тканевого метаболизма. Поскольку к кислородному голоданию наиболее чувствительны нервная и сердечно-сосудистая системы, прежде всего появляются такие симптомы, как:

- общая слабость, быстрая утомляемость;
- головная боль, головокружение, шум в ушах, потемнение в глазах;
- сердцебиение, боли в области сердца;
- снижение артериального давления;
- синкопальные, ортостатические состояния;
- снижение памяти, эпилептические припадки;
- бледность кожных покровов, слизистых оболочек;
- приглушение тонов сердца, систолический шум и др.;
- недостаточность коронарного кровообращения – стенокардия, «ишемические» изменения ЭКГ (обычно относительно стабильные в отличие от изменений, связанных с коронарным тромбозом), инфаркт миокарда, появление аритмий, нарастание сердечной недостаточности.

Влияние анемии на сердечно-сосудистую систему (ССС) обычно (но не обязательно) проявляется у тех больных, у которых и до развития анемии имелись указанные синдромы. В тяжелых случаях анемических состояний развивается хроническая сердечная недостаточность с клиникой застойных процессов в малом, затем в больших кругах кровообращения.

Частым симптомом анемий являются:

- лихорадка, обусловленная либо интоксикацией, либо инфекцией;
- некоторые виды анемий, сопровождающиеся потерей пациентами массы тела.

При объективном осмотре необходимо обратить внимание на:

- *кожу*: бледность (рисунок 1), покраснение, цианоз, может быть желтуха, наличие высыпаний, петехий, экхимозов, телеангиэктазий, язв, гнойничковых поражений, их локализация и распространенность;
- *глаза*: иктеричность или голубизна склер, плетора, кровоизлияния в сетчатку, состояние сосудов сетчатки (извилистость, расширение);
- *рот*: изъязвления слизистой, «лакированный» язык, гипертрофия десен, состояние зубов;

- *лимфатические узлы*: увеличение лимфатических узлов у взрослых в норме может наблюдаться в паховой области, а у детей – в области шеи. Увеличение лимфатических узлов других областей, либо значительное увеличение лимфоузлов указанных областей может быть признаком гематологического заболевания;
- *грудную клетку*: болезненность ребер, грудины;
- *печень*: увеличение, болезненность при пальпации;
- *селезенку*: изолированное увеличение – спленомегалия.

При наследственных гемолитических анемиях имеет место разрастание плоских костей, в первую очередь, – лицевого черепа, что отчетливо видно при внешнем осмотре. Можно обнаружить башенный череп, полидактилию, при этом на рентгенограмме – расширение диплоических пространств в костях черепа в виде «солнечных лучей».



Рисунок 1 – Бледность кожных покровов и видимых слизистых

Лабораторно-биохимическое исследование включает:

- развернутый ОАК с определением уровня Нв, количества форменных элементов красной и белой крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), подсчет количества ретикулоцитов, ЦП;
- просмотр мазка крови для определения аномальных форм эритроцитов, лейкоцитов и клеточных включений;
- определение содержания сывороточного железа;
- исследование билирубина и его фракций;
- исследование трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -ГГТ;

- определение группы крови и резус (Rh)-фактора;
- исследование прямой и непрямой пробы Кумбса;
- цитологическое исследование костного мозга.

Необходимо помнить, что до определения механизма анемии будет грубой ошибкой назначение «антианемической терапии»: препаратов железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гемотрансфузии, что может изменить картину не только крови, но и костного мозга.

Все вышеперечисленные симптомы отмечаются в равной степени у большинства больных анемией разного происхождения. Однако каждая патогенетическая форма анемии помимо общих симптомов имеет свои специфические клинические проявления и картину крови, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике и наблюдении за пациентами для контроля лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

А. Патогенетическая классификация анемий

I. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические):

- 1) острая постгеморрагическая анемия;
- 2) хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии, вследствие нарушения образования эритроцитов (эритропоэза) и/или гемоглобина (дизэритропоэтические):

- 1) железодефицитные;
- 2) В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные (мегалобластические);
- 3) гипо- и апластические вследствие воздействия на костный мозг экзогенных факторов (физических, химических, медикаментозных) или эндогенной аплазии костного мозга;
- 4) метапластические анемии, вследствие метаплазии (вытеснения) костного мозга при гемобластозах (лейкозах) или метастазах рака в костный мозг.

III. Анемии, вследствие повышенного кроверазрушения эритроцитов (гемолитические):

- 1) врожденные гемолитические анемии;
- 2) приобретенные гемолитические анемии.

Б. По цветовому показателю

1. Гипохромные анемии (ЦП < 0,8): железодефицитная, железоперераспределительная, железонасыщенная, талассемии.

2. Нормохромные анемии (ЦП 0,8–1,05): апластическая, гемолитическая, острая постгеморрагическая.

3. Гиперхромные анемии (ЦП > 1,05): В₁₂-дефицитная, В₁₂-ахрестическая, фолиеводефицитная.

В. В зависимости от функционального состояния костного мозга

1. Гиперрегенераторные анемии – с нормобластическим типом эритропоэза (без нарушения созревания, с нарушением созревания эритроцитов) и мегалобластическим типом эритропоэза.

2. Гипорегенераторные анемии.

3. Арегенераторные анемии.

Г. По степени тяжести

1. Легкой степени (гемоглобин 90–120 г/л у женщин, 90–130 г/л у мужчин).
2. Средней степени (гемоглобин 70–90 г/л у женщин и мужчин).
3. Тяжелой степени (гемоглобин < 70 г/л у женщин и мужчин).

Д. По морфологии эритроцитов

1. Макроцитарная (MCV > 100 фл, диаметр эритроцитов > 8 мкм): все мегалобластные анемии.
2. Нормоцитарная (MCV > 81–99 фл, диаметр эритроцитов 7,2–7,5 мкм): гипо- и апластическая и др.
3. Микроцитарная (MCV < 80 фл, диаметр эритроцитов < 6,5 мкм): железодефицитная, гемоглобинопатии.

Часто наблюдается сочетание этиопатогенетических факторов. Следует иметь в виду, что в клинической практике встречаются случаи так называемых «смешанных» анемий. Так, нарушение созревания эритроцитов является результатом недостаточности железа, при которой нарушается синтез Hb и, вторично, – созревание эритроцитов. Дефицит витамина B₆, отравления свинцом, (эти две формы относят к сидероахрестическим анемиям, то есть нарушениям утилизации железа эритроидными клетками). Недостаток витамина B₁₂, фолиевой кислоты (последние две анемии нередко объединяют в понятие мегалобластные или гиперхромные анемии) также сопровождаются блокадой эритропоэза. Дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты сочетается с гемолизом эритроцитов. При ДВС-синдроме гемолиз носит внутрисосудистый характер, одновременно может наблюдаться кровопотеря за счет геморрагического синдрома. Помимо нарушения всасывания витамина B₁₂ может нарушаться адсорбция железа, приводящая к скрытому его дефициту. При анемиях хронических заболеваний (АХЗ) практически не удастся выявить единственного патогенетического фактора. Для анемии беременных или анемии, развившейся после резекции желудка, характерен дефицит и железа, и витамина B₁₂.

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Если уровень снижения Нв и эритроцитов выражен в *легкой форме*, то в начале заболевания могут отсутствовать клинические симптомы, а отклонения обнаружатся только при лабораторном исследовании крови. В дальнейшем появится бледность кожных покровов и слизистых оболочек, которая способна приобретать сероватый или зеленоватый оттенок. Больные могут жаловаться на чувство боли и жжения языка, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, раннюю седину, хрупкие и расслоившиеся ногти.

По мере нарастания анемии синдром сопровождаются жалобы на тошноту, рвоту, чувство раннего насыщения, тяжесть в желудке после еды, отрыжку, склонность к нарушению стула. Особым характерным признаком анемических проявлений может быть искажение вкуса и обоняния. Появляется желание употребить в пищу несъедобные вещи, например, песок или мел.



Рисунок 2 – Семиотика внутренних органов при анемиях

При *средних и тяжелых формах*, в которых возникают изменения, связанные с нарушениями дыхательных ферментов, присоединяются проблемы неврологического характера: чувство покалывания, «ползания мурашек» и онемения в разных частях тела (парестезии), ложные позывы к мочеиспусканию. Страдает общее самочувствие – будут характерны слабость, головокружение, быстрая утомляемость, «мелькание мушек» перед глазами, что связано со снижением кислорода в тканях (рисунок 2).

Анемический синдром у беременных женщин

В группу риска по развитию синдрома анемии входят беременные женщины, процент малокровия среди которых достигает 25. В первую очередь, это связано с тем, что во время вынашивания ребенка увеличивается количество циркулирующей крови за счет ее плазмы, а количество эритроцитов и Нв остается на том же уровне. В таком случае речь идет о физиологической анемии, и это состояние не требует лечения. Однако потребность организма беременной женщины в железе и фолиевой кислоте возрастает, и на фоне несбалансированного питания, хронических болезней пищеварительного тракта, периодических маточных или носовых кровотечений, патологического протекания беременности могут возникнуть дефицитные состояния. Анемии, обусловленные недостатком железа или фолиевой кислоты, составляют до 80 % среди всех АС, которые выявляют у будущих мам. Кроме этого, причинами малокровия при беременности могут быть гемолитические и апластические процессы.

Синдром анемии негативно влияет не только на ССС, нервную, дыхательную и иммунную системы женщины, но и вредит здоровью ребенку во внутриутробном периоде и после рождения. Поэтому очень важно, чтобы диагностика патологии проводилась во время беременности.

Анемический синдром у людей пожилого возраста

В возрасте 65 лет и старше вероятность возникновения малокровия значительно возрастает, и виной тому чаще всего являются дефицитные состояния. Однако диагноз анемии только в

9 % случаев становится поводом для госпитализации, а сам АС выявляют только в ходе диагностики сопутствующей хронической патологии.

Причинами анемий в пожилом возрасте становятся хронические воспалительные заболевания ЖКТ (язвенная болезнь, колиты, геморрой), неполноценное питание, прием некоторых медикаментов, онкологические процессы, депрессия, сенильная деменция, а также проблемы социального плана (ограниченная двигательная активность, отсутствие денег на еду). Дифференциальная диагностика АС у лиц старческого возраста затруднена еще тем, что симптомы малокровия очень схожи с признаками болезней дыхательной и сердечно-сосудистой систем, имеющих в пожилом возрасте (одышка, слабость, головокружение) у 85–90 %.

Диагностика анемического синдрома

Общая клиническая картина при всех формах патологии будет характеризоваться снижением уровня эритроцитов, Нв и ЦП в ОАК.

Если причиной анемии выступает дефицит железа, то в анализе крови обнаружат анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромные эритроциты. Решающее значение имеют результаты биохимического исследования крови, такие как снижение уровня сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферина, уменьшение ферритина (железосодержащего белка), а также повышение железосвязывающей способности сыворотки крови.

Аналогичные показатели будут сопутствовать недостатку фолиевой кислоты, низкий уровень которой покажет биохимия крови.

В диагностике АС, вызванного кровотечением, большое значение имеет правильно собранный анамнез, в ходе которого установят снижение всех лабораторных показателей крови.

При гемолитических анемиях учитываются данные семейного анамнеза, что важно для выявления наследственных форм заболевания. К типичным данным в анализе крови присоединится ретикулоцитоз, а также в некоторых случаях будет наличие

нормобластных клеток. Помимо этого, обнаружится повышение уровня непрямого билирубина в крови, уробилина в анализе мочи и стеркобилина в кале, наряду с клиникой так называемой надпеченочной желтухи.

Стернальная пункция используется при дифференциальном диагнозе сложных случаев в специализированном гематологическом ЛПУ.

Лечение анемического синдрома

Лечебная тактика будет зависеть от характера заболевания, тяжести течения и причин, которые вызвали данную проблему. Так, при геморрагическом синдроме анемии, основные лечебные мероприятия будут направлены на поиск и ликвидацию причины кровотечения, а уже затем будут восстанавливать ОЦК путем ее переливания или внутривенного введения растворов кровезаменителей.

Дефицитные состояния *легких форм* корректируются питанием, которое богато на железо, белки и фолиевую кислоту: курага, яблоки, гранаты, мясо курицы, говядина, гречневая каша, зелень. Следует учесть, что препараты железа нужно назначать в соответствии с лабораторными данными. Эти рекомендации особенно касаются беременных женщин, которые должны находиться под наблюдением специалиста весь период беременности. А вот лечение АС гемолитического и апластического происхождения требует этапного и комплексного подхода, в первую очередь, в установлении диагноза, в специализированном гематологическом ЛПУ, в зависимости от вида анемии.

Анемии вследствие кровопотери – постгеморрагические (острая и хроническая)

Постгеморрагические анемии развиваются в результате потери значительного количества крови во внешнюю среду или в полости тела. Ведущим патогенетическим звеном данных анемий является уменьшение скорости и общего объема крови, особенно ее циркулирующей фракции, что ведет к гипоксии, сдви-

гам КОС, дисбалансу ионов в клетках и вне их. В зависимости от скорости кровопотери выделяют острую (развивается после обильных, остро возникающих кровотечений) и хроническую постгеморрагические анемии (развиваются после длительных необильных кровотечений).

Острая постгеморрагическая анемия. Причинами ее являются:

- травмы (ранения);
- острые кровотечения из внутренних органов – *желудочно-кишечные*: при язвенной болезни, раке желудка, портальной гипертензии; *легочные, маточные* – при некоторых гинекологических заболеваниях (внематочной беременности, дисовариальные меноррагии у девушек);
- геморрагические заболевания (тромбоцитопатии, коагулопатии, ДВС-синдром, геморрагический васкулит, лейкозы, апластические анемии).

Патогенез. При быстрой кровопотере уменьшается ОЦК. Гиповолемия сопровождается стимуляцией симпатико-адреналовой системы: рефлекторный спазм сосудов, артериально-венозное шунтирование, что способствует поддержанию АД (1–2 дня). Непосредственно после кровопотери происходит компенсаторное поступление крови, депонированной в мышцах, печени, селезенке, в кровеносное русло, адекватному венозному притоку и сердечному выбросу. Пульс ускорен и ослаблен. Максимально сужены сосуды в коже и мышцах, минимально – сосуды мозга, коронарные, что обеспечивает лучшее кровоснабжение жизненно важных органов. Нарушение капиллярного кровотока приводит к развитию гипоксии тканей и органов, наполнению недоокисленных и патологических продуктов обмена веществ и интоксикации. Уменьшение венозного возврата ведет к уменьшению сердечного выброса. Наступает декомпенсация микроциркуляции, обусловленная сочетанием сосудистого спазма с агрегацией эритроцитов, что создает условия для образования тромбов. С продолжением процесса начинаются явления постгеморрагического шока. С момента образования признаков агрегации эритроцитов шок становится необратимым.

Степень выраженности симптомов не всегда находится в прямой зависимости от объема кровопотери. В ряде случаев коллапс (падение АД) может развиваться как ответная реакция на боль при травме или ином остром состоянии, ставшем причиной кровотечения. На тяжесть общего состояния, пострадавшего влияет не только объем кровопотери, но ее скорость.

Минимальный объем кровопотери, представляющий опасность для здоровья взрослого человека, составляет 500 мл. При острой кровопотере развиваются явления острой сосудистой недостаточности и кислородного голодания (гипоксии), обусловленные значительной потерей эритроцитов, так как увеличение частоты сердечных сокращений уже не может компенсировать их недостаток. В последующие дни восстановление ОЦК происходит за счет поступления в кровеносное русло большого количества тканевой жидкости, плазмы. В этот период наблюдается практически одинаковое снижение содержания Hb, числа эритроцитов, снижение гематокрита. ЦП остается в пределах нормы. На 4–5-й дни от начала кровотечения наблюдается ретикулоцитоз, свидетельствующий о стимуляции костномозгового кроветворения. Одновременно может определяться умеренный лейкоцитоз, большое количество молодых форм нейтрофилов (иногда – миелоцитов), а также кратковременный тромбоцитоз.

Уровень железа в плазме крови обычно нормальный. Однако в случаях массивной кровопотери и истощении депо железа наблюдается его снижение – анемия приобретает черты гипохромной железodefицитной анемии.

Хроническая постгеморрагическая анемия является одним из частых вариантов железodefицитной анемии. Развивается в результате явных или незаметных (скрытых) хронических кровопотерь, приводящих к значительной потере железа. Наиболее частыми причинами хронической железodefицитной анемии являются:

1. Хронические кровопотери:

а) желудочно-кишечные кровотечения (опухолы желудка, эрозивный гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, язвенный колит, болезнь Крона, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, геморрой и др.);

б) маточные (меноррагии и метроррагии, в том числе при опухолях матки, эндометрите, эндометриозе и т. п.);

в) кровотечения при геморрагическом синдроме.

2. Заболевания желудка, сопровождающиеся ахлогидрией и ахилией (хронический атрофический гастрит, рак желудка, резекция желудка), при которых нарушаются процессы ионизации железа в желудке и, соответственно, всасывание экзогенного железа в кишечнике.

3. Дуодениты и энтериты, ведущие к нарушению всасывания экзогенного железа в двенадцатиперстной кишке и других отделах тонкой кишки.

4. Недостаточное поступление железа с пищей.

5. Беременность и лактация, при которых наблюдается повышенное потребление железа и нередко истощение его депо в печени.

Эти причины приводят к снижению поступления трансферина в костный мозг и нарушению нормального эритропоэза.

Клинические проявления острой постгеморрагической анемии. Уже через 1–2 суток после острой кровопотери ведущими клиническими проявлениями являются гемодинамические расстройства: явления острой сердечной и сосудистой недостаточности, постгеморрагического шока, обусловленные значительным уменьшением ОЦК и общей кислородной недостаточностью (циркуляторно-гипоксический синдром). Клиника острой постгеморрагической анемии связана с анемией и гиповолемией, и определяется следующими симптомами:

- сердцебиением, одышкой, падением давления – как артериального, так и венозного; головокружением, общей слабостью, шумом в ушах, холодным липким потом, снижением температуры тела;
- нарушением зрения вплоть до полного амавроза;
- побледнением кожных покровов и слизистых оболочек, частым пульсом слабого наполнения (нитевидным);
- возбуждением, сменяющимся обморочным состоянием;
- в ряде случаев – диспепсическими явлениями: рвотой;
- судорожными подергиваниями;

- сухостью во рту. Если быстро не восполнить кровопотерю, наступают коллапс (шок), снижение диуреза, анурия, развивается почечная недостаточность.

Жалобы больных с *хронической постгеморрагической анемией* сводятся, в основном, к резкой слабости, частым головокружениям и соответствуют обычно степени анемии. Иногда наблюдается несоответствие между субъективным состоянием больного и его внешним видом.

Внешний вид больного очень характерен: резкая бледность с восковидным оттенком кожи, бескровные слизистые губ, конъюнктив; лицо одутловато, нижние конечности пастозны, иногда в связи с гидремией и гипопроотеинемией развиваются общие отеки (анасарка). Как правило, больные с такой анемией не истощены, если только истощение не вызвано основным заболеванием (рак желудка или кишечника). Отмечаются анемические сердечные шумы (сердцебиение даже при незначительной физической нагрузке), чаще всего выслушивается систолический шум на верхушке, проводящийся на легочную артерию, на яремных венах отмечается «шум волчка».

В *диагностике* постгеморрагической анемии учитывают сведения о произошедшей острой кровопотере при внешнем кровотечении; в случае массивного внутреннего кровотечения диагноз основывается на клинических признаках в сочетании с лабораторными пробами (Грегерсена, Вебера), повышении уровня остаточного азота при кровотечении из верхних отделов ЖКТ.

В качестве дополнительных методов диагностики с целью выявления скрытой кровопотери и ее источника могут использоваться эндоскопическое, рентгенологическое и другие виды исследований. При внешнем кровотечении диагноз поставить несложно. При внутреннем кровотечении из органа надо исключить коллапс иного генеза. Для выявления хронической постгеморрагической анемии достаточно лабораторного исследования периферической крови, при котором обнаруживается:

- пониженное содержание Нв в эритроцитах на фоне незначительного уменьшения их общего количества;
- снижение ЦП и содержания сывороточного железа;
- количество лейкоцитов и тромбоцитов соответствует норме.

Существенное значение для установления клинической картины заболевания имеет определение источника кровопотери. Так, при кровотечении в ЖКТ могут присутствовать симптомы общей интоксикации, повышение температуры тела и уровня мочевины в крови. В первые минуты содержание Нв из-за уменьшения ОЦК может быть даже высоким. При поступлении тканевой жидкости в сосудистое русло эти показатели снижаются даже при прекращении кровотечения. ЦП, как правило, нормален, так как происходит одновременная потеря и эритроцитов, и железа, то есть анемия нормохромная. На вторые сутки увеличивается количество ретикулоцитов, достигающее максимума на 4–7 день, то есть анемия является гиперрегенераторной. Как правило, даже в случае быстрой ликвидации кровотечения снижение уровня Нв продолжается еще около 1–2 дней за счет включения компенсаторного механизма, обеспечивающего поступление тканевой жидкости в кровяное русло для восполнения ее объема.

Гематологический синдром при острой кровопотере: изменения содержания Нв и эритроцитов укладываются в три фазы. В первые сутки после кровопотери показатели гемограммы мало изменены или соответствуют умеренной анемии, так как в ответ на олигемию развивается выход крови из депо. На 2–3 сутки в результате развития гидремии содержание эритроцитов и Нв в объеме крови снижается. С 3–7 дня в периферической крови выявляются признаки резкой активизации эритропоэза: ретикулоцитоз (*ретикулоцитарный криз*), нормобластоз, полихроматофилия; лейкоцитоз со сдвигом влево и тромбоцитоз, что свидетельствует о костномозговой стадии компенсации кровопотери.

Гематологический синдром при хронической потере характеризуется гипохромией, низким ЦП (0,6–0,4), морфологическими изменениями эритроцитов – анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия; появлением дегенеративных форм эритроцитов – микроцитов и шизоцитов; характерна лейкопения (если нет особых моментов, способствующих развитию лейкоцитоза), сдвиг нейтрофильного ряда влево и относительный лимфоцитоз, количество тромбоцитов нормально или несколько понижено. Количество ретикулоцитов зависит от регенераторной способности

костного мозга, которую сильно снижает истощение запасов депонированного железа.

Следующая фаза болезни характеризуется упадком кроветворной деятельности костного мозга – анемия принимает гипорегенераторный характер. При этом наряду с прогрессирующим развитием малокровия наблюдается повышение ЦП, который приближается к единице, в крови отмечаются анизоцитоз и анизохромия: наряду с бледными микроцитами встречаются более интенсивно окрашенные макроциты. Сыворотка крови больных хронической постгеморрагической анемией отличается бледной окраской вследствие уменьшенного содержания билирубина, что указывает на пониженный распад крови (рисунок 3).

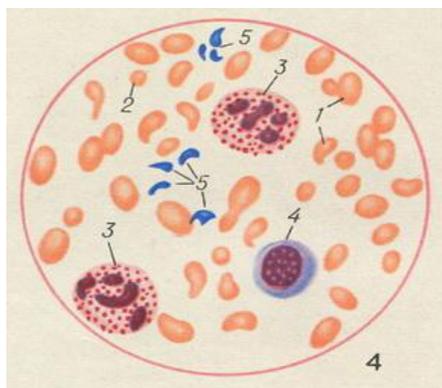


Рисунок 3 – Кровь при хронической постгеморрагической анемии:
1–2 – шизоты; 3 – сегментоядерные нейтрофилы; 4 – лимфоциты;
5 – тромбоциты

Решающим в диагностике хронической постгеморрагической анемии является изменение показателей обмена железа: 1) снижение содержания *железа сыворотки крови* ниже 12,5 мкг/л; 2) повышение *общей железосвязывающей способности сыворотки крови* более 71,6 ммоль/л; 3) снижение *процента насыщения трансферрина* ниже 20 % и другие признаки.

Принципы лечения постгеморрагической анемии. При лечении острой постгеморрагической анемии к числу первоочередных мероприятий относятся: 1) остановка кровотечений и борьба с шоком; 2) восстановление состава крови. Применя-

ется трансфузионная и заместительная терапия. Больному переливают кровь, вводят такие кровезаменители, как полиглюкин (плазмозаменитель, удерживается в сосудистом русле несколько суток, обеспечивая устойчивость ОЦК), реополиглюкин (средство предупреждения и лечения нарушений микроциркуляции, снижает вязкость крови, вызывает дезагрегацию эритроцитов и тромбоцитов, препятствуя тромбообразованию), раствор альбумина, а также солевые растворы, их объем зависит от величины кровопотери. Учитывая, что кровопотеря сопровождается надпочечниковой недостаточностью, необходимо вводить кортикостероидные гормоны. После выведения больного из тяжелого состояния назначают антианемические средства (препараты железа, диету, богатую белками, витаминами, биоэлементами).

Лечение *хронической* кровопотери включает наиболее раннее выявление и устранение причины кровопотери, например, иссечение геморроидальных узлов, резекцию желудка при кровоточащей язве, экстирпацию фиброматозной матки и т. п. Однако радикальное излечение основного заболевания не всегда возможно (например, при иноперабельном раке желудка). Для восполнения дефицита железа рекомендуются препараты железа в течение 2–3 и более месяцев под контролем Hb эритроцитов и содержания железа в сыворотке крови. Для стимуляции эритропоэза, а также в качестве заместительной терапии необходимо производить повторные гемотрансфузии, предпочтительно в виде переливаний эритроцитной массы.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Определение. Железодефицитная анемия (ЖДА) – полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.

Возникновению ЖДА, как правило, предшествует развитие латентного дефицита железа (ЛДЖ), который рассматривается как приобретенное функциональное состояние и характеризуется скрытым дефицитом железа, снижением запасов железа в организме и недостаточным его содержанием в тканях (siderопения, гипосидероз), отсутствием анемии.

ЖДА характеризуется сочетанием сидеропенического и анемического синдромов.

ЖДА встречается у 2–5 % взрослых мужчин и женщин в постменопаузе в развитых странах мира и является частой причиной обращения к гастроэнтерологам (4–13 %); составляет 80 % всех анемий (Россия, 2016). В Кыргызской Республике подобный процент регистрируется в южных регионах. Хотя менструальная потеря крови является наиболее частой причиной ЖДА у женщин в пременопаузе, кровопотери из ЖКТ является наиболее частой причиной у взрослых мужчин и женщин в постменопаузе. Бессимптомный рак толстой кишки и желудка могут быть приоритетными в поиске причин ЖДА. Синдром мальабсорбции (чаще всего у лиц с целиакией, например, в Великобритании), плохое питание, донорство крови, гастрэктомия и часто используемые нестероидные противовоспалительные средства являются распространенными причинами развития ЖДА.

ЛДЖ (siderопения): уменьшение содержания железа в запасах при нормальных показателях Нв и числа эритроцитов часто является предстадией ЖДА и при отсутствии компенсации дефицита железа рано или поздно приводит к явной анемии. По данным ВОЗ, железодефицитное состояние определяют у 2 раза большего количества людей, чем у респондентов с явной ЖДА. Скрытый дефицит железа в развитых странах наблюдается у 30 % женщин, в Японии этот показатель достигает 70 %, в России в некоторых

регионах – у 50–60 % женщин. Из всех анемий ЖДА – самая распространенная: до 70–80 % всех диагностируемых анемий отмечается у женщин детородного возраста, беременных и кормящих грудью, у детей младших возрастных групп и в период быстрого роста. Даже в развитых странах Европы 7–14 % женщин детородного возраста и детей страдают ЖДА. В странах с более низким уровнем жизни частота ЖДА значительно выше.

Обмен железа в норме и патогенез ЖДА. Железо относится к жизненно необходимым элементам, содержится во всех клетках организма (целлюлярное железо) и играет важную роль в биохимических реакциях, несмотря на то, что его масса в норме составляет 0,0065 % (у человека с массой тела 70 кг содержится 4,5 г). Железо, содержащееся в организме, условно можно разделить на *функциональное*: в составе Нв (57,6 %), миоглобина (21,9 %), ферментов и коферментов; *транспортное* (трансферрин – связывает железо в сыворотке и переносит его в костный мозг и другим тканям), *депонированное*: в печени (7,8 %), в основном в составе ферритина и гемосидерина; и железо, которое образует *свободный пул* (рисунок 4).

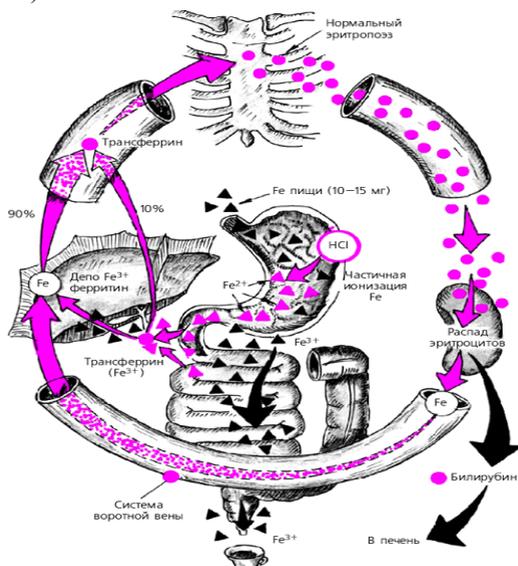


Рисунок 4 – Обмен железа в организме

Для нужд кроветворения достаточное количество железа высвобождается при физиологическом распаде эритроцитов. Абсорбция железа из пищевых продуктов «строго лимитирована» – от 0,5–1 до 2–2,5 мг. При повышении потребности в железе всасываемость может увеличиться в 5–6 раз. Железо лучше всасывается из продуктов животного происхождения (мясо, яйца) и хуже из продуктов растительного происхождения. Всасывание железа усиливается под влиянием желудочного сока; витамин С увеличивает всасывание в 20 раз. Такие вещества, как фосфаты, танин, оксалаты, напротив, снижают всасывание; при потреблении чая может прекратиться полностью.

Железо транспортируется в виде трансферрина, рецепторы к которому в наибольшем количестве содержатся в эритроидных и мышечных клетках. Физиологические потери железа у мужчин, беременных женщин в I триместре и в период климакса составляют 1–2 мг, у женщин в возрасте 15–50 лет – 2–3 мг, наибольшие значения у беременных в III триместре – 800–1200 мг. Преобладание потерь железа над его поступлением в организм приводит к ЖДА. Всасывание железа, в основном, осуществляется в верхних отделах тонкого кишечника с помощью белка трансферрина. Желудок, подвздошная и толстая кишки в этом процессе принимают участие в меньшей степени.

Причины ЖДА:

I. Алиментарный дефицит железа или неправильное (несбалансированное) питание, по мнению ВОЗ, является основной причиной ЖДА.

II. Нарушения всасывания (12 п/кишка + тощая/кишка):

- 1) анентеральные состояния (резекция желудка);
- 2) хронические энтериты, синдром мальабсорбции, амилоидоз кишечника, инфицирование *Helicobacter pilory*, спру;

III. Повышенная потребность в железе:

- 1) беременность, лактация, неконтролируемое донорство,
- 2) хронические инфекции, опухоли;
- 3) период роста и полового созревания.

IV. Повышенные потери железа (при кровотечениях):

- 1) заболевания пищеварительного тракта, сопровождающие-

ся хроническими кровопотерями: геморрой и трещины прямой кишки, эрозивные гастриты, дуодениты, неспецифический язвенный колит, глистные инвазии, дивертикулезы кишечника, грыжа диафрагмального отдела пищевода и т. д. (чаще у лиц мужского пола);

2) заболевания мочеполовой системы, осложненные микро- и макрогематурией: почечная форма геморрагического васкулита, хронический гломеруло- и пиелонефрит, полипоз мочевого пузыря, туберкулез почек, болезнь Берже, мочекаменная болезнь, фибромиома, рак тела и шейки матки, мочевого пузыря, почки, мено- и метроррагии при дисфункции яичников, длительные (> 5 дней) и обильные месячные и т. п. Последние у женщин репродуктивного возраста стоят на первом месте, в то время как заболевания ЖКТ занимают второе место;

3) заболевания эндокринной системы: микседема, хроническая недостаточность надпочечников, гипофункция гипофиза и т. д.;

4) заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь с частыми носовыми кровотечениями, внепеченочная портальная гипертензия, расслаивающая аневризма аорты, атеросклероз мезентеральных сосудов;

5) заболевания органов дыхания: легочный гемосидероз, рак легкого и бронхов, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, гнойные заболевания легких;

6) заболевания системы крови: гемобластозы, гипопластические анемии, осложненные кровотечениями, болезнь Маркиафавы – Микели, тромбоцитопении, геморрагические диатезы, гемофилии, коагулопатии.

V. Нарушение транспорта и утилизации железа:

1) заболевания, сопровождающиеся перераспределением железа: септические состояния, туберкулез, острые инфекции, саркоидоз, хронический остеомиелит, хронические микозы, апостематозный нефрит, острый пиелонефрит, карбункул почки, гнойные заболевания, ревматоидный артрит, инфекционный миокардит, злокачественные опухоли.

VI. Врожденный дефицит железа (недоношенность, многоплодие, матери, страдающие ЖДА).

VII. Комбинированные причины.

Основными причинами развития ЖДА в детской практике являются:

- дефицит железа при рождении ребенка;
- алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания;
- повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка;
- потери железа из организма, превышающие физиологические.

Алиментарно-зависимыми факторами в развитии дефицита железа у детей являются недостаточное поступление железа с пищей, сниженное всасывание железа, увеличенные потери железа из-за микрочрвотечений из кишечника, обусловленных ранним введением кефира и коровьего молока.

Если не обнаружена явная причина, ЖДА называют **эссенциальной**, или **идиопатической**. Ранее ЖДА связывали преимущественно с нарушением всасывания железа вследствие пониженной секреторной активности желудка, однако теперь доказано, что у подавляющего большинства таких больных всасывание железа не понижено, а повышено. У больных именно этой группы чаще всего возможны нераспознанные кровопотери из желудка и кишок, иногда связанные с опухолью. С другой стороны, под видом эссенциальной ЖДА нередко протекают значительно более редкие формы железодефицитной анемии: изолированный легочный сидероз, гломусная опухоль, нарушение реутилизации железа.

Патогенез ЖДА. При различных причинах организм мобилизует железо запаса, при этом на фоне отсутствия жалоб может быть выявлен дефицит ферритина в организме. После мобилизации транспортного железа используется и тканевое, что позволяет сохранять синтез Нв, но могут появляться признаки дефицита железа и снижение насыщения трансферрина. Со временем страдают все фонды. Появляется анемия со снижением количества Нв, а затем эритроцитов.

Клинические проявления. При недостатке железа в организме анемия проявляется не сразу. Предшествует длительный период латентного дефицита железа – *сидеропенический синдром*: сухость кожи, трещины кожи рук и ног, ангулярный стоматит, или заеды. При значительном снижении уровня Нв на первый план выступают *симптомы циркуляторно-гипоксического синдрома*: слабость, головокружение, сердцебиение, одышка, обмороки. Нередко – головная боль, появляющаяся в плохо проветриваемом помещении.

При наиболее тяжелых формах ЖДА выпуклость ногтей сменяется их уплощением и даже вогнутостью. В качестве симптома дефицита железа часто описывается койлонихия (ложкообразные ногти) (рисунок 5).

Довольно часто наблюдается **глоссит**, проявляющийся болью и покраснением языка, атрофией его сосочков. Иногда отмечается дисфагия, которая ошибочно расценивается как опухоль пищевода.

Характерный признак дефицита железа – **мышечная слабость**. Этот симптом наблюдается у подавляющего большинства больных ЖДА. В настоящее время доказано, что мышечная слабость – это следствие не только анемии, но и дефицита активности α -глицерофосфатоксидазы, в состав которой входит железо. Мышечная слабость может проявиться слабостью как скелетных мышц («тяжелые» ноги), так и гладкой мускулатуры (слабость мышц органов малого таза, дисфагии с затруднением глотания). С мышечной слабостью связаны нарушения мочеиспускания: императивные позывы на мочеиспускание, ночное недержание мочи, нередко наблюдаемое у девочек, а также неспособность удерживать мочу при смехе, кашле. При этом рези при мочеиспускании отсутствуют, изменения в анализах мочи. Для дефицита железа характерно то, что больные часто не могут остановить начавшееся мочеиспускание. Быстрое накопление мочи после травмы, взятия крови из вены, болезненного укола, вероятно, связано с уменьшением количества ферритина, обладающего антидиуретическим эффектом.



Рисунок 5 – Ложкообразные ногти (койлонихия)

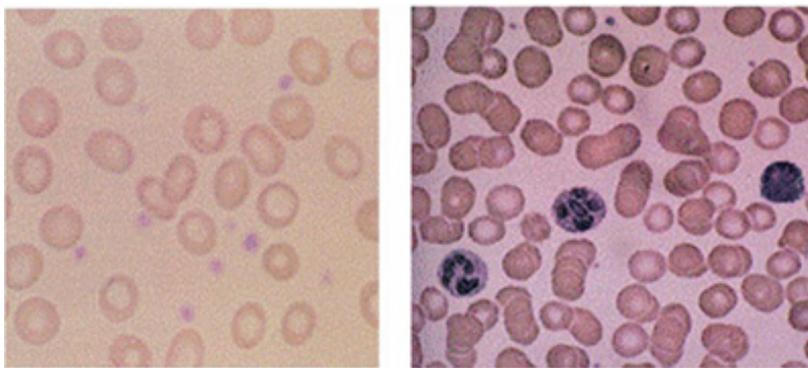
Поражение желудка и кишечника при ЖДА проявляется нарушением желудочной секреции, иногда развитием гистаминорезистентной ахилии. Почти у половины больных обнаруживается атрофический гастрит. У детей отмечаются признаки нарушения кишечного всасывания жиров, ксилоты, железа. Характерно извращение вкуса, которое принято называть **pica chlorotica**, при этом больные часто употребляют в пищу несъедобные вещества (мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, сырые крупы, тесто, сырой фарш). Типично влечение к употреблению льда (палофалия), пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, галош и даже к запаху мочи. Причина подобных симптомов полностью неясна. Следует лишь отметить четкую зависимость этих необычных пристрастий от дефицита железа, так как они полностью проходят при приеме препаратов железа и нередко рецидивируют в случае повторного обострения ЖДА. При сидеропении имеет место иммунодефицит неспецифического иммунитета (снижен фагоцитоз), клеточного (противовирусный, противогрибковый). Поэтому при ЖДА могут активизироваться бактериальные, вирусные инфекции, грибковые поражения кожи наряду с ее трофическими расстройствами.

Синдром вторичных (дистрофических) изменений органов и тканей. При длительной анемии дети отстают в физическом развитии, быстро устают, снижается успеваемость в школе, возможны хронические очаги инфекции, кариес, функциональ-

ный систолический шум на верхушке сердца, увеличение печени, селезенки. В ряде случаев отмечаются тахикардия, гипотония, пониженная секреция желудочного сока, может наблюдаться пастозность нижних конечностей. При прогрессировании патологического процесса могут возникнуть жалобы на затрудненное глотание твердой и сухой пищи, поперхивание. В тяжелых случаях развивается ангулярный стоматит.

Лабораторно-инструментальное обследование

Гематологический синдром обусловлен нарушением образования Hb и поэтому ЦП низкий (менее 0,85). Гипохромная анемия с низким количеством Hb (менее 110 г/л) и небольшим снижением эритроцитов (менее $3,8 \times 10^{12}/л$). Увеличение СОЭ (более 10–12 мм/ч), сниженное или нормальное количество ретикулоцитов, анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз (рисунок 6).



А

Б

Рисунок 6 – Кровь при ЖДА: А – ЖДА; Б – норма

В биохимическом анализе крови снижение сывороточного железа (менее 12,5 мкмоль/л), повышение ОЖСС сыворотки крови (более 69 мкмоль/л) и снижение насыщения трансферрина железом – НТЖ (менее 17 %), снижение ферритина сыворотки крови – СФ (менее 30 нг/мл или мкг/л). Проба с десфералом (снижение суточной экскреции железа), повышение протопорфирина

эритроцитов, снижение сидеробластов (эритрокариоцитов) костного мозга. Лейкоциты имеют тенденцию к снижению за счёт уменьшения нейтрофилов. Тромбоциты в пределах нормы или повышены при наличии какой-либо кровопотери.

ЖДА – это микроцитарная, гипохромная, нормо- или реже гипорегенераторная анемия.

Определение ферритина в сыворотке является наиболее мощным тестом для определения недостаточности железа (А).

Все пациенты должны быть обследованы на целиакию (В).

У пациентов в возрасте > 50 лет или с выраженной анемией с семейной историей колоректального рака (В) показаны ЭГДС, ректороманоскопия, колоноскопия, ирригоскопия.

Иммунологические методы: антитела к эритроцитам, париетальным клеткам желудка и гастромукопротеину.

Дифференциальный диагноз гипохромных анемий

Гипохромные анемии делятся на две основные группы:

1) протекающие с недостаточностью железа (железодефицитные, или сидеропенические);

2) протекающие с нормальным или повышенным содержанием сывороточного железа (железонасыщенные, или сидероахрестические).

Критерии ЖДА: наличие или отсутствие на фоне АС клинико-лабораторных признаков дефицита железа (сидеропенический синдром), подтверждающие критерии: снижение содержания железа в сыворотке крови, повышение ОЖСС сыворотки, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом, снижение содержания ферритина сыворотки. В случае диагностических затруднений для дифференциации ЖДА и железоахрестических анемий проводят пробу с десфералом: после в/м введения 500 мг десферала у больных с ЖДА выделяется с мочой за сутки менее 0,6 мг железа, а у больных с железонасыщенной анемией – 5–10 мг и более.

С талассемией: семейный характер, отсутствие сидеропенического синдрома, норма или увеличение Эр, признаки повы-

шенного гемолиза (спленомегалия, ретикулоцитоз, повышение непрямого билирубина), гипохромия с мишеневидностью.

С сидеробластной анемией: повышение железа, ферритина в плазме, гемолиз, пункция костного мозга: кольцевидные сидеробласты; гемосидероз органов.

С ЖДА, связанной с кровопотерей в полость (при эндометриозе, легочном сидерозе, синдром Гудпасчера).

Лечение ЖДА

Во всех случаях ЖДА перед началом лечения необходимо установить непосредственную причину (чаще устранить источник кровопотери или провести терапию основного заболевания, осложнившегося сидеропенией).

1. Воздействие на этиологические факторы: лечение язвенной болезни, язвенного колита; оперативное лечение опухолей, лечение хронических инфекций, дегельминтизация.

2. Рациональное питание. Некоторые продукты представлены на рисунке 7.

ИСТОЧНИКИ ЖЕЛЕЗА	
ПРОДУКТ	СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА В 100 Г
Сушеные грибы	35 мг
Говяжья печень	20 мг
Какао	11,7 мг
Зеленая фасоль	7,9 мг
Земляника	7,8 мг
Черника	7 мг
Крольчатина	4,4 мг
Говядина	2,5 мг
Яйцо	1,5 мг
Морковь	0,7 мг

Рисунок 7 – Содержание железа в продуктах

Усвояемость «гемового» железа в наибольшем проценте достигается из говядины, телятины – 25–30 %, рыбы – 10 %, растительные продукты – 2–3 %.

3. Ферротерапия. Существует три этапа лечения ЖДА:

I этап – купирующая терапия от 20 до 30 дней, восполняющая уровень Нв и периферические запасы железа;

II – терапия, восстанавливающая тканевые запасы;

III – противорецидивное лечение.

Длительность зависит от способности организма до тех пор, пока не нормализуются лабораторные показатели крови (эритроциты, Нв, ЦП, уровень железа сыворотки и железосвязывающая способность). Каждые 7–10 дней проверяются ретикулоциты, величина и темп прироста Нв.

В подавляющем большинстве случаев препараты железа назначают внутрь. Препараты *для перорального лечения* железодефицитной анемии: гемостимулин, конферон, тардиферон, фенюльс, феррамид, ферро-град-500, ферроградумент, феррофлик-500, феррокаль, ферроцерон, фесовит, фефол, фефолвит и др. Предпочтительнее препараты, содержащие аскорбиновую кислоту (н-р, Сорбифер Дурулес). За сутки взрослый должен получать не менее 3 мг железа на кг массы тела, то есть 200 мг в день.

Нельзя принимать молочные продукты за два часа до приема железосодержащих ЛС, запивать чаем или кофе.

Для парентерального введения имеются: венофер, фербитол (2 мл в/м 1 раз), ферлецит (5 мл в/в или 2 мл в/м 1 раз). У ряда больных они вызывают тошноту, рвоту, металлический вкус во рту, запоры, реже поносы, нередко возникают аллергические реакции в виде крапивницы, лихорадки, анафилактического шока, инфильтраты при в/м введении, развитием гемосидероза.

4. Гемотрансфузии – только по жизненным показаниям!

В следующих случаях:

- гипоксемическая кома;
- тяжелые расстройства гемодинамики;
- подготовка к операции.

V_{12} -ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

V_{12} -дефицитная анемия относится к группе мегалобластных (эмбрионального типа кроветворения). Мегалобластные анемии – группы заболеваний, характеризующихся ослаблением синтеза ДНК, в результате чего нарушается деление всех быстро пролиферирующих клеток (гемопоэтических клеток, клеток кожи, клеток ЖКТ, слизистых оболочек (СО). Кроветворные клетки относятся к наиболее быстро размножающимся элементам, поэтому анемия, а также нередко нейтропения и тромбоцитопения выходят на первый план в клинике. Основной причиной мегалобластной анемии является дефицит цианкобаламина или фолиевой кислоты. Участие витамина V_{12} представлено на рисунке 8.

V_{12} -дефицитная анемия, или анемия Аддисона – Бирмера (пернициозная) – анемия, обусловленная дефицитом V_{12} , независимо от причины, характеризующаяся появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, гиперхромией, тромбоцитопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями СО ЖКТ, изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

Чаще этой анемией болеют лица старше 40–50 лет.

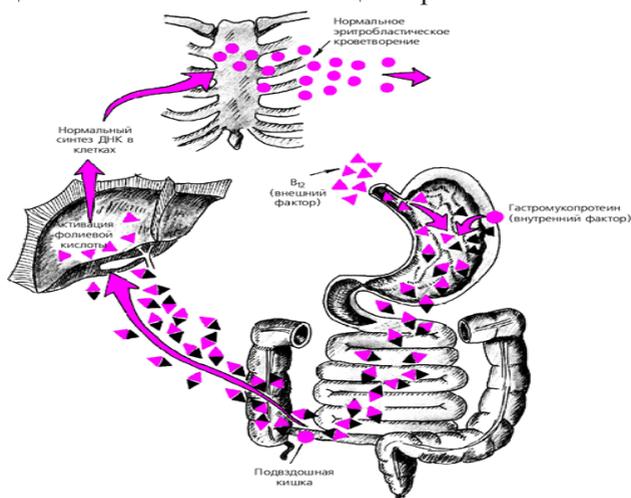


Рисунок 8 – Участие витамина V_{12} и внутреннего фактора (гастромукопротеина) в кроветворении

Причиной развития V_{12} -дефицитной анемии могут стать:

- нарушение продукции гастромукопротеина (дефицит «внутреннего» фактора Кастла при хронических гастритах (ахлоргидрии и ахилии при атрофическом гастрите и раке желудка), также после тотальной гастрэктомии или проксимальной резекции желудка;
- конкурентное поглощение V_{12} в кишках глистной инвазией (широкий лентец) или чрезмерном развитии микрофлоры кишечника (множественные дивертикулы толстой кишки, синдром «слепой» кишки);
- нарушение всасывания V_{12} в подвздошной кишке (энтериты, целиакия, резекция кишечника, болезнь Крона, рак слепой кишки и др.);
- длительный и бесконтрольный прием ЛС, в частности сульфаниламидов;
- повышенное расхождение (беременность, новорожденные).

Причинами дефицита фолатов могут быть:

1. Недостаточное поступление: скудный рацион, нервно-психическая анорексия, парентеральное питание, несбалансированное питание у пожилых.

2. Нарушение всасывания: мальабсорбция, изменения СО кишечника, целиакия и спру, болезнь Крона, регионарный илеит, лимфома кишечника, уменьшение реабсорбирующей поверхности после резекции тощей кишки, прием антиконвульсантов.

3. Увеличение потребности: беременность, гемолитическая анемия, эксфолиативный дерматит и псориаз.

4. Нарушение утилизации: алкоголизм, антагонисты фолатов: триметоприм и метотрексат; тяжелых поражениях печени (гепатит, цирроз, рак), при которых нарушается активация фолиевой кислоты в печени.

Патогенез. Цианокобаламин участвует в организме человека в двух важных реакциях. Прежде всего, его кофермент метилкобаламин необходим для синтеза тимидина, входящего в состав ДНК. Эта реакция обеспечивает размножение кроветворных клеток и клеток СО желудка и кишок.

Вторая реакция, в которой участвует кофермент цианокобаламина дезоксиаденозилкобаламин – это распад и синтез некоторых жирных кислот. Нарушение синтеза жирных кислот приводит к уменьшению синтеза миелина, а нарушение их распада – к накоплению в организме токсичной для нервных клеток метилмалонной кислоты, вызывающей демиелинизацию нервных волокон и развитие фуникулярного миелоза. Первая реакция осуществляется через фолиевую кислоту: при участии метилкобаламина образуется активная форма фолиевой кислоты (5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота), необходимая для синтеза тимидина. Для второй реакции фолиевая кислота не требуется.

Анемия, обусловленная дефицитом кобаламиного фермента (В₁₂-кофермента) метилкобаламина, характеризуется появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, гиперхромной макроцитарной анемией, тромбоцитопенией, лейко- и нейтропенией. При дефиците второго кофермента – дезоксиаденозилкобаламина возникают атрофические изменения СО желудка и кишок. Если больному с недостатком кобаламинов врач назначает фолиевую кислоту, она на короткий срок активизирует эритропоэз, избыток фолиевой кислоты мобилизует весь имеющийся витамин и его производные, в том числе и необходимый для синтеза и распада жирных кислот. В результате это способствует быстрому присоединению фуникулярного миелоза.

Вопреки ранее существовавшему представлению, кобаламины в желудке не связываются с внутренним фактором, а образуют комплекс с протеином R, который поступает в 12-перстную кишку. Под влиянием протеолитических ферментов этот белок расщепляется. Одновременно с комплексом кобаламинов с протеином-R в кишку из желудка поступает внутренний фактор. Он связывается с освободившимися от протеина-R кобаламинами, что обеспечивает всасывание витамина. При участии внутреннего фактора всасывается почти весь витамин, содержащийся в пище, а при отсутствии внутреннего фактора – лишь 1 % за счет его диффузии через стенку кишки.

После всасывания кобаламины связываются с белком транскобаламином II, который и переносит их в костный мозг и в пе-

чень, где он откладывается. Суточная потребность в витамине – 3–5 мкг, запасы – 3–5 мг, поэтому для истощения их при прекращении всасывания витамина (например, после гастроэктомии) требуется 3–4 года.

Запасы фолиевой кислоты в организме составляют 12–15 мг, в случае прекращения обеспечения ею этих запасов хватает всего на несколько месяцев.

Клинические проявления, независимо от того, какая из причин привела к дефициту V_{12} в организме, аналогичны: поражение кроветворных органов, пищеварительной и нервной систем. Заболевание чаще всего развивается постепенно, больные жалуются на общую слабость, резкое недомогание. АС проявляется головокружениями, слабостью, сердцебиением и одышкой при малейшей физической нагрузке, шумом в ушах, нередко наблюдаются колющие боли в сердце, гипотония. Кожные покровы – бледные с желтоватым оттенком, выявляется субиктеричность (желтушность) склер.

При *желудочно-кишечном синдроме* пациенты зачастую жалуются на жжение и боли в языке, болезненные ярко-красные воспалительные участки на нем. С течением времени происходит атрофия сосочков, язык приобретает темно-малиновую окраску, становится гладким и блестящим (лакированным), так называемый «гюнтеровский язык». Боль в области языка наблюдается у 1/3 больных с V_{12} -дефицитной анемией (рисунок 9).



Рисунок 9 – «Гюнтеровский» язык

Характерно снижение аппетита, нередко бывает понос, связанный с ахилией, который может чередоваться с запором. Отмечается потеря аппетита, доходящая до анорексии; в подложечной области появляются боли и ощущение тяжести. В ряде случаев наблюдается увеличение печени и селезенки.

Неврологические изменения очень разнообразны. Характерно онемение конечностей, нередко с гипостезией или гиперестезией отдельных участков. Типичной жалобой являются парестезии: ощущение ползания мурашек, онемение конечностей, легкие болевые ощущения; мышечная слабость (вплоть до атрофии мышц). Изредка развивается нижний парапарез. Иногда развиваются психические нарушения, чаще всего нерезко выраженные; могут наблюдаться депрессия, нарушения памяти, галлюцинации, бред. Для данной патологии характерна цикличность: рецидивы чередуются с периодами ремиссии. При рецидивах вновь отмечается триада синдромов: анемического, желудочно-кишечного, неврологического.

Гематологический синдром при V_{12} -дефицитной анемии характеризуется поражением всех трех ростков кроветворения: анемия, тромбоцитоз и нейтропения. Количество ретикулоцитов снижено. ЦП близок или выше 1, до 1,4 (гиперхромия эритроцитов). Морфологическая картина крови характерная: эритроциты преимущественно крупные (мегалобласты), значительное количество овоидных, грушевидной и других причудливых форм. Наряду с макроцитами и мегалоцитами выявляются микроциты. Наблюдаются анизоцитоз и выраженный пойкилоцитоз. Отмечается базофильная пунктация эритроцитов с остатками ядер – тельца Жолли, кольца Кебота. Очень характерна для V_{12} -дефицитной анемии нейтропения со сдвигом влево до миелоцитов и более молодых форм, а также со сдвигом «вправо» (появление гигантских полисегментированных нейтрофильных гранулоцитов). В норме сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит чаще содержит 3–4 (реже – 5) сегментов. При дефиците метилкобаламина преобладают сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты, содержащие 5, 6 и более сегментов.

Для V_{12} -дефицитной анемии характерна гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, что обеспечивает желтушность склер, нередко сплено- и гепатомегалию (реже). У лиц пожилого возраста наличие анемии, тромбоцитов и нейтропении является основанием для обязательной стеральной пункции с целью уточнения диагноза. Выявляется резкое раздражение красного ростка, обнаруживаются крупные клетки как красного, так и зернистого ростков. Красные ядерные клетки своеобразной формы, с ядром, напоминающим мясной фарш, характеризуются различием в сроках созревания ядра и цитоплазмы (мегалобласты). Преобладание в стеральном пунктате базофильных и полихроматофильных мегалобластов расценивается как «синий» костный мозг при тяжелой анемии, а преобладание оксифильных мегалобластов – как «красный» костный мозг, что указывает на начало заболевания или на более легкую его форму.

Ранее считали, что появление мегалобластов – признак возврата к эмбриональному кроветворению. С помощью современных радионуклидных методов доказано, что мегалобласты при V_{12} -дефицитной анемии в присутствии метилкобаламина превращаются в течение нескольких часов в обычные эритрокарициты.

Диагностировать дефицит кобаламинов в организме позволяют микробиологические методы определения его содержания в сыворотке крови. Рост ряда микроорганизмов *Esherichia coli*, *Euglena gracilis*, *Lactobacilus leischmanis* зависит от количества в сыворотке крови метилкобаламина. Кроме того, для его определения используется радиоиммунологический метод цианкобаламином, меченым кобальтом. Нормальное содержание метилкобаламина в сыворотке – 200–1000 пг/мл. При дефиците витамина уровень его в сыворотке крови снижается до 10–150 пг/мл.

Для диагноза *фолиеводефицитной анемии* характерны изменения крови, идентичные таковым при V_{12} -дефицитной анемии, за исключением концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови ниже 3 пг/мл:

1. Снижение числа эритроцитов и содержания Нв.
2. Преобладание в мазке крови эритроцитов больших размеров (макроцитов) и сдвиг кривой Прайса – Джонса вправо.

3. Появление в периферической крови «продуктов» мегалобластического кроветворения (мегалоцитов и мегалобластов).
4. Увеличение ЦП больше 1,0 (гиперхромия эритроцитов).
5. Остатки ядер в виде телец Жолли и колец Кебота.
6. Лейкопения, тромбоцитопения.
7. Нейтропения со сдвигом вправо (появление гигантских гиперсегментированных нейтрофилов).
8. Моноцитопения и относительный лимфоцитоз, эозинопения.
9. Уменьшение количества ретикулоцитов в период ремиссии.
10. Анизоцитоз, пойкилоцитоз.

Эффект от терапии фолиевой кислоты: прирост Нв и эритроцитов. Диагноз фолиеводефицитной анемии подтверждается определением содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах при использовании микробиологических методов.

Дифференциальный диагноз фолиеводефицитной анемии проводится с аутоиммунной гемолитической анемией, особенно у лиц молодого возраста, но в первую очередь с B_{12} -дефицитной анемией (таблица 1).

Дифференциальный диагноз гиперхромных анемий:

а) мегалобластические и б) макроцитарные. При наличии в костном мозге: мегалобластов (между B_{12} - и фолиеводефицитными анемиями) или их отсутствие, в последнем случае идет дифференциация между анемиями при хронических заболеваниях печени, поджелудочной железы, почек; воздействия препаратов мышьяка, золота, лучевой терапии, хронических инфекциях, некоторых формах апластических анемий.

При B_{12} - и фолатдефицитных анемиях уровни сывороточного железа и СФ в большинстве случаев повышены, а при истинных ЖДА резко увеличены значения витамина B_{12} и реже – фолиевой кислоты, которые нормализуются после адекватной терапии. Особенно следует обратить внимание на значительное повышение эритроцитарного ферритина при B_{12} -зависимой анемии, что объясняется неэффективным эритропоэзом. Однако довольно часто наблюдаются случаи сочетанного дефицита железа и витамина B_{12} или/и фолиевой кислоты.

Таблица 1 – Дифференциальный диагноз V_{12} и фолиеводефицитной анемий

Признак	Дефицит витамина V_{12} (пожилой возраст)	Дефицит фолиевой кислоты (любой возраст)
Гистаминорезистентная ахилия	Часто	Редко (может быть снижение желудочной секреции)
Полнота, одутловатость лица	Характерно	Не характерно
Глоссит	Характерно	Крайне редко
Фуникулярный миелоз	Часто	Не наблюдается
Назначение витамина V_{12}	Повышает уровень ретикулоцитов в крови	Не влияет на уровень ретикулоцитов в крови
Назначение фолиевой кислоты	Повышает уровень ретикулоцитов	Повышает уровень ретикулоцитов
Содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах	В сыворотке часто повышено, в эритроцитах незначительно снижено или в норме	Понижено
Наличие малоновой кислоты в моче	Характерно	Отсутствует

Лечение V_{12} - и фолиеводефицитной анемий

До уточнения диагноза анемии назначение фолиевой кислоты запрещено, что может привести к развитию фуникулярного миелоза (см. выше), либо мегалобласты могут временно исчезнуть; развиться ретикулоцитоз.

Диета: ограничить жиры, так как они тормозят кроветворение в костном мозге. Повысить содержание белков в пище, а также витаминов и минеральных веществ. Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках. Запасы фолатов составляют 5–10 мг, минимальная потребность – 50 мкг в день.

Витамин V_{12} в виде цианкобаламина и оксикобаламина. Эти препараты отличаются по усвояемости. Цианкобаламин усваивается быстро. Оксикобаламин – медленнее.

Принципы терапии витамином В₁₂:

- 1) насыщение организма витамином;
- 2) поддерживающая терапия;
- 3) предупреждение возможного развития анемии.

Цианкобаламин чаще назначают в дозе 200–300 мкг (чаще 500) 1 раз в день при отсутствии осложнений (фуникулярный миелоз, кома). В тяжелых случаях – внутривенно в дозе 100–500 мкг. При наличии осложнений – 1000 микрограммов. Лечение проводят 4–6 недель. После этого в течение 6 месяцев делается 1 инъекция в 2 недели. Затем проводят закрепляющий курс: делают еженедельные инъекции витамина В₁₂ на протяжении двух месяцев, в дальнейшем – инъекции витамина В₁₂ в дозе 400–500 мг 2 раза в месяц на протяжении полугода. В последующем рекомендуется повторять ежегодные профилактические курсы.

Если причиной анемии явилось нарушение выработки внутреннего фактора, то назначают глюкокортикоиды.

При фолиеводефицитной анемии показан прием фолиевой кислоты. При выраженной неврологической симптоматике рекомендуется парентеральное введение витамина В₁₂.

Если причиной анемии явилась глистная инвазия, то дают фенасал.

До постановки диагноза (периферическая кровь, стерильная пункция) витамин В₁₂ вводить нельзя, так как сразу отреагируют периферическая кровь, костный мозг, и диагностика будет затруднена.

Критерии оценки эффективности терапии:

- резкий ретикулоцитоз через 5–6 инъекций, если его нет, то имеется ошибка в диагностике;
- полное восстановление показателей крови происходит через 1,5–2 месяца, а ликвидация неврологических нарушений – в течение полугода.

Лечение осуществляется препаратами фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/сут. Профилактика фолиеводефицитной анемии должна проводиться у беременных женщин, имеющих риск развития этого дефицита в дозе не более 5 мг в сутки.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Понятие «гемолитические анемии» объединяет группу заболеваний, характеризующихся повышенным распадом эритроцитов и уменьшением продолжительности их жизни. Основным признаком этой группы анемий является укорочение продолжительности жизни эритроцитов, составляющей в норме около 120 дней.

Устойчивость эритроцита к различным воздействиям внутренней среды обусловлена структурными белками клеточной мембраны, ее ферментным составом, нормальным Нв и физиологическими свойствами крови и других сред, в которых циркулирует эритроцит. При нарушении свойств эритроцита или изменении среды его пребывания, он преждевременно разрушается в кровеносном русле либо в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) различных органов, прежде всего, селезенке. Поэтому в зависимости от локализации принято выделять *внутриклеточный и внутрисосудистый варианты гемолиза*. В норме наблюдается главным образом *внутриклеточный гемолиз*, при этом часть эритроцитов ежедневно разрушается, преимущественно в костном мозге и селезенке, в меньшей степени – в печени, костном мозге.

Выделившийся из макрофагов свободный (неконъюгированный) билирубин при попадании в кровоток связывается с альбумином, который доставляет билирубин к гепатоцитам. В печени альбумин отделяется от билирубина, затем в гепатоците происходит связывание неконъюгированного билирубина с глюкуроновой кислотой, при этом образуется моноглюкуронид билирубина (МГБ). МГБ выделяется в желчь, где превращается в диглюкуронид билирубина (ДГБ). ДГБ из желчи выделяется в кишечник, где под влиянием микрофлоры восстанавливается до бесцветного пигмента уробилиногена и, в дальнейшем, до пигментированного стеркобилина. При гемолизе резко увеличивается содержание свободного (неконъюгированного, непрямого) билирубина в крови. Гемолиз способствует усиленной экскреции пигментов гема в желчь. Внутриклеточный гемолиз чаще всего

сопровождается увеличением печени и селезенки и характерен для наследственных гемолитических анемий. Для лечения этой болезни необходимо определить дефект мембраны эритроцита, из-за которого нарушается иммунный процесс или синтез Нв.

При внутрисосудистом гемолизе разрушение эритроцитов происходит непосредственно в кровеносном русле. Распад эритроцитов внутри сосудов (в крови) приводит к высвобождению Нв, он называется свободный Нв. Этот вид гемолиза характеризуется повышенным содержанием в крови свободного Нв (гемоглобинемия), а в моче повышенным содержанием гемосидерина. Степень гемоглобинемии зависит от интенсивности и скорости распада эритроцитов.

Если количество свободного Нв в плазме превышает резервную гемоглобинсвязывающую емкость гаптоглобина, а поступление Нв из гемолизированных в сосудистом русле эритроцитов продолжается, возникает гемоглобинурия. Появление Нв в моче придает ей темную окраску (цвета «темного пива» или крепкого раствора перманганата калия). Это обусловлено содержанием как Нв, так и образующегося при стоянии мочи метгемоглобина, а также продуктов распада Нв – гемосидерина и уробилина. Внутрисосудистый гемолиз чаще всего наблюдается при наличии гемолитической анемии, пароксизмальной холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами, отравлениях гемолитическими ядами.

Гемолиз может возникать при разнообразных патологических процессах, протекать перманентно или эпизодически в виде кризов.

Гемолитический криз является острым состоянием, которое сопровождает различные заболевания крови, переливания крови, воздействия ядов или прием лекарственных веществ. Кроме того, он наблюдается у младенцев в первые трое суток после рождения, когда материнские эритроциты уничтожаются, а на их место приходят уже собственные клетки ребенка. Как было сказано выше, гемолиз эритроцитов приводит к накоплению токсических вещества, которые отравляют печень и почки человека. Кроме того, падение уровня Нв, приводит к нарушению дыхательной

цепи, и организм страдает от кислородного голодания. Все это вызывает характерную *клиническую картину гемолитического криза*, который можно спутать с отравлением или почечной коликой (рисунок 10).



Рисунок 10 – Состояние гемолитического криза

Начало с озноба, тошноты и позывов на рвоту, уменьшение мочи, патологическая усталость. Затем присоединяются боли в животе и пояснице, повышается температура, учащается сердцебиение, появляется сильная одышка. В тяжелых случаях возможно резкое падение давления, острое почечное повреждение и коллапс. В затяжных случаях наблюдается увеличение печени и селезенки. Кроме того, из-за высвобождения большого количества билирубина кожа и слизистые приобретают желтый цвет, а также изменяется цвет мочи и кала на более интенсивный (темно-коричневый).

Среди гемолитических анемий выделяют наследственные и приобретенные, различающиеся между собой по основным нарушениям, лежащим в основе гемолиза, по течению заболеваний, по методам диагностики и лечения.

Основными причинами гемолитических анемий являются:

1. Врожденные наследственно обусловленные аномалии развития эритроцитов, способствующие их усиленному гемолизу

(врожденная гемолитическая анемия Минковского – Шоффара и др.).

2. Экзогенные воздействия на эритроциты, ведущие к их усиленному распаду:

- а) гемолитическая болезнь новорожденных;
- б) токсические воздействия (отравления гемолитическими ядами, тяжелые ожоги и т. д.);
- в) инфекционные воздействия (малярия, сепсис, грипп и др.);
- г) посттрансфузионные повреждения эритроцитов (вследствие переливания группо- и резус-несовместимой крови);
- д) аутоиммунные повреждения эритроцитов;
- е) любая спленомегалия.

Среди приобретенных гемолитических анемий выделяют:

1. *Острые анемии* (гемолитическая болезнь новорожденных, токсические анемии, пароксизмальная (холодовая) гемоглобинурия, маршевая гемоглобинурия).

2. *Хронические анемии (аутоиммунные)*:

а) идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная появлением антител к эритроцитам или к клеткам-предшественникам эритроцитов;

б) симптоматические (аутоиммунные) гемолитические анемии, развивающиеся на фоне заболеваний, при которых имеются лимфопролиферативный, миелопролиферативный синдромы и спленомегалия (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, миелолейкоз, миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, системные заболевания соединительной ткани, некоторые опухоли и др.);

в) пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафава), при которой имеется преимущественно внутрисосудистый гемолиз;

г) механические (наличие искусственных клапанов сердца – мембрана эритроцитов повреждается при контакте с чужеродной поверхностью; маршевая гемоглобинурия и др.).

Патогенез гемолитических анемий основан на разрушении эритроцитов с диффузией Нв и образованием билирубина.

Процесс разрушения эритроцитов может происходить в двух вариантах: внутриклеточном и внутрисосудистом (описан выше). Оба механизма патогенеза опасны своим крайним проявлением – *гемолитическим кризом*, когда гемолиз эритроцитов приобретает массовый характер, что приводит к резкому прогрессированию анемии и ухудшению состояния человека.

Гемолитическая анемия может быть связана с непереносимостью холода, в связи с чем патогенетически обеспечивать симптоматику, как крапивница, холодные конечности (синдром Рейно), гемоглобинурия.

Наследственные анемии разделяют на три группы:

- 1) мембранопатии (микросфероцитарная анемия Минковского – Шоффара);
- 2) гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, талассемии);
- 3) ферментопатии.

В основе их развития лежат эндогенные причины, приводящие к нарушениям структуры мембран эритроцитов, строения Нв и патологии ферментов, участвующих в эритропоэзе.

В основе патогенеза *приобретенных* гемолитических анемий лежат иммунные механизмы. Основными из них являются:

- изоиммунный механизм повреждения эритроцитов (гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионные гемолитические анемии) – антитела вырабатываются к изоантигенам эритроцитов (А, В, резус);
- гетероиммунный механизм повреждения эритроцитов – антитела вырабатываются на комплекс антигенов эритроцита чужеродных субстанций (микроорганизмы, лекарства, химические вещества);
- аутоиммунный механизм повреждения эритроцитов – антитела вырабатываются по отношению к неизменным антигенам собственных эритроцитов (аутосенсibilизация эритроцитов иммуноглобулинами), что обусловлено срывом иммунологической толерантности (при системной красной волчанке, при циррозе печени, хроническом лимфолейкозе) и вызывает их преждевременное разрушение (гемолиз).

Клинические проявления: бледно-желтушный цвет кожных покровов, спленомегалия при внутриклеточном гемолизе, в клиническом ОАК – анемия, ретикулоцитоз, в биохимическом анализе – повышение непрямого билирубина, в моче – увеличение уробилина, в кале – стеркобилина.

Основными критериями гемолитических анемий являются:

1. Циркуляторно-гипоксический синдром.
2. Синдром надпеченочной желтухи:
 - гипербилирубинемия за счет повышения содержания непрямого (неконъюгированного, свободного) билирубина;
 - желтушное окрашивание кожи и СО различной интенсивности;
 - гиперпигментация мочи и кала (уробилинурия, увеличение стеркобилина в кале), что обусловлено интенсивной переработкой гепатоцитами избыточного количества непрямого билирубина.
3. Синдром спленомегалии (умеренной степени).
4. Синдром гепатомегалии, образование желчных камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях, даже у детей.
5. Картина крови при различных формах гемолитических анемий имеет свои существенные особенности. Для ориентировочной диагностики *гематологический синдром* включает следующие общие признаки:

- снижение количества Нв и числа эритроцитов;
- в большинстве случаев нормохромная умеренная анемия;
- выраженный ретикулоцитоз более 10 %;
- анизоцитоз и пойкилоцитоз (в зависимости от вида анемии может быть микросфероцитоз).

Диагноз гемолитической анемии подтверждается наличием прямых признаков: гипербилирубинемии (преимущественно за счет прямого несвязанного билирубина), уробилинурии, снижения осмотической резистентности эритроцитов. При аутоиммунных формах: гипергаммаглобулинемия и положительная проба Кумбса.

Дифференциальный диагноз гемолитических анемий

Дифференциальный диагноз анемических состояний основан на анализе клинических, лабораторных данных, а также на результатах инструментальных исследований. Обычно выделяют наследственные и приобретенные гемолитические анемии, поскольку они имеют различные механизмы развития и отличаются подходом к лечению (таблица 2).

Распространенные клинические формы гемолитических анемий

Клинически можно выделить несколько распространенных форм наследственных гемолитических анемий, требующих дифференциальной диагностики.

Мембранопатии эритроцитов – наследственные заболевания, характеризующиеся структурными аномалиями белков эритроцитов, приводящими к нарушениям структуры их мембран и внесосудистому гемолизу. Различают три формы мембранопатий: микросфероцитоз, овалоцитоз и стоматоцитоз.

Наследственный микросфероцитоз (анемия Минковского – Шоффара) – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание. Характеризуется аномальной проницаемостью эритроцитарной мембраны, через которую проходят ионы натрия и воды, что приводит к набуханию эритроцитов, вследствие чего образуются сферические эритроциты. Сфероциты, в отличие от нормальных двояковогнутых эритроцитов, не обладают способностью деформироваться в узких участках кровотока, в частности при переходе в синусы селезенки. В результате замедляется их продвижение, отщепляется часть поверхности эритроцита с образованием микросфероцитов. Укорачивается продолжительность жизни и разрушение эритроцитов макрофагами селезенки. Развивается внутриклеточный гемолиз. Развитие волнообразное: чередование стабильных периодов и гемолитических кризов.

Таблица 2 – Дифференциально-диагностические признаки наследственных и приобретенных анемий

Признак (начало болезни)	Наследственные (в раннем детском возрасте)	Приобретенные (в более зрелом возрасте)
Семейно-наследственный характер заболевания	Часто	Отсутствует
Факторы риска	Инфекция	Охлаждение, ацидоз (во время сна), некоторые медикаменты, гемотрансфузии
Длительность заболевания	Несколько десятков лет	От нескольких недель до нескольких лет
Течение болезни	Хроническое с длительными ремиссиями и периодическими обострениями	Чаще острое, возможно хроническое с обострениями
Желтуха	Значительно выражена	Незначительно выражена
Аномалии развития черепа	Часто	Отсутствуют
Трофические язвы голеней	Часто	Отсутствуют
Селезенка	Хроническое значительное увеличение, пальпация безболезненна	Острое, нерезкое увеличение, болезненность при пальпации
Анемия	Умеренно выраженная	Тяжелой степени
Морфологические изменения эритроцитов (микросфероцитоз, эллипсоцитоз, стоматоцитоз и др.)	В большинстве случаев	Редко
Осмотическая резистентность эритроцитов	При мембранопатиях понижена, в других случаях – повышена	Не изменена или повышена
Гемоглинурия	Отсутствует	Часто
Гемосидероз	Часто	Отсутствует
Проба Кумбса	Отрицательна	Положительная

Клинико-лабораторные проявления. Первые признаки болезни проявляются в большинстве случаев в юношеском, реже в зрелом возрасте. В период обострений (гемолитических кризов) пациенты предъявляют жалобы на общую слабость, головокружение, может повышаться температура, развивается желтуха, часто сплено- и гепатомегалия. Объективно: признаки замедленного физического развития пациентов, деформации скелета, особенно черепа: «башенный квадратный череп», высокое стояние неба, микрофтальмия, изменение расположения зубов; иногда укорочение мизинцев.

Для микросфероцитоза очень характерно увеличение селезенки от незначительной до выраженной спленомегалии. В большинстве случаев неосложненного микросфероцитоза увеличения печени не наблюдается, однако большинство больных жалуется на боль в правом подреберье, что обусловлено образованием камней в желчном пузыре и желчных путях – одним из самых частых тяжелых осложнений микросфероцитоза. Образование камней связано с высоким содержанием в желчи билирубина. Сравнительно редким осложнением микросфероцитоза являются трофические язвы голени.

Гематологический синдром: нормохромная анемия: содержание Нв 90–100 г/л, микросфероцитоз, увеличение количества ретикулоцитов. В период гемолитического криза содержание Нв может снижаться до 40–50 г/л, может определяться нейтрофильный лейкоцитоз, особенно у маленьких детей. Гемолитические кризы при микросфероцитозе чаще всего провоцируются инфекцией. Диагностическое значение имеет спонтанный гемолиз – число эритроцитов, разрушившихся после инкубации крови в течение 48 часов. У здоровых людей он не превышает 4 %, у больных достигает 15–50 %. При добавлении в кровь глюкозы спонтанный гемолиз резко снижается. Прямая проба Кумбса отрицательная в отличие от аутоиммунной гемолитической анемии, при которой она положительна.

В период между гемолитическими кризами содержание билирубина может колебаться от нормального до 50–60 мкмоль/л. Во время кризов уровень билирубина нередко возрастает до очень высоких цифр. Степень гипербилирубинемии связана не

только с интенсивностью распада эритроцитов, но и со скоростью образования в гепатоцитах билирубин-диглюкуронида из свободного билирубина. Поэтому при нормальном функциональном состоянии печени и сравнительно небольшом увеличении распада эритроцитов содержание билирубина может быть нормальным. Однако при обтурации желчных путей билирубин возрастает иногда до гигантских цифр, как и в моче – билирубинурия, хотя вне этой ситуации не обнаруживается. Характерным является снижение осмотической резистентности эритроцитов по отношению к гипотоническим растворам хлористого натрия и повышение кислотной стойкости эритроцитов.

Важно обследовать родственников пациента, у которых могут выявляться умеренные признаки гемолиза или микросфероциты без клинических проявлений.

Морфологически микросфероцитоз характеризуется склонностью к шарообразной форме, уменьшением диаметра, увеличением толщины, при этом отсутствует центральное просветление, характерное для нормальных эритроцитов (рисунок 11). Гиперплазия костного мозга в плоских и трубчатых костях происходит за счет эритроидного ростка.

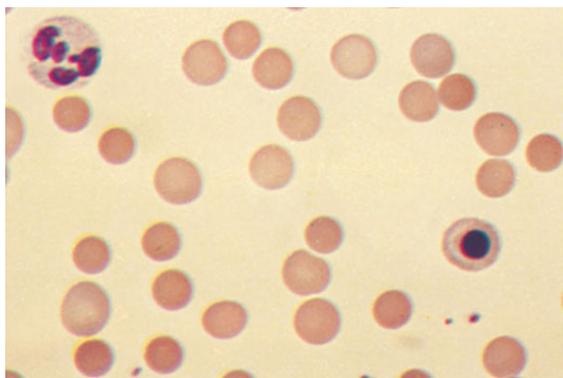


Рисунок 11 – Кровь при микросфероцитозе

Количество лейкоцитов при микросфероцитозе чаще всего нормальное, в период гемолитических кризов наблюдается лейкоцитоз, иногда с выраженным нейтрофильным сдвигом. Количество тромбоцитов в большинстве случаев остается нормальным.

Лечение: основным методом является спленэктомия, которая показана при частых гемолитических кризах, резкой анемизации больных, приступах желчнокаменной болезни (одновременно проводится холецистэктомия).

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия является наиболее распространенным наследственным вариантом гемоглобинопатии и связана с нарушением строения белка Hb, при котором он приобретает особое кристаллическое строение – так называемый **HbS**. Заболевание возникает в случае мутации генов, контролирующих образование бета-цепей глобина. Данная мутация не возникает в организме больного ребенка, а передается ему от родителей.

Серповидноклеточная анемия наследуется по *аутосомно-рецессивному типу*; то есть, чтобы родился больной ребенок, он должен унаследовать мутантные гены от обоих родителей. Такой вариант возможен в том и только в том случае, если и отец, и мать ребенка больны данным заболеванием либо являются его бессимптомными носителями. При этом ребенок должен унаследовать по одному дефектному гену от обоих родителей (гомозиготная форма заболевания). У таких детей болезнь протекает тяжело.

Бессимптомный носитель. Данный вариант развивается в том случае, если ребенок наследует один дефектный и один нормальный ген, который кодирует образование нормальных цепей глобина (гетерозиготная форма заболевания). В результате в эритроците будет примерно одинаковое количество как HbS, так и HbA, которого достаточно для поддержания нормальной формы и функции эритроцита в обычных условиях, и серповидные эритроциты выявляются случайно.

Причинами генетических мутаций могут быть:

Малярийная инфекция. Малярийные плазмодии при попадании в организм человека поражают эритроциты, вызывая их массовую гибель. Это может приводить к мутациям на уровне генетического аппарата красных клеток крови, обуславливая появ-

ление различных заболеваний, в том числе серповидноклеточной анемии и других гемоглинопатий.

Вирусная инфекция. Вирус представляет собой неклеточную форму жизни, состоящую из нуклеиновых кислот РНК или ДНК, способен размножаться только внутри клеток живого организма. Поражая клетку, вирус встраивается в ее генетический аппарат, изменяя его таким образом, что клетка начинает продуцировать новые фрагменты вируса, а также может вызывать различные хромосомные мутации. В качестве мутагена могут выступать цитомегаловирусы, вирусы краснухи и кори, гепатита и многие другие.

Ионизирующее излучение. Представляя собой поток невидимых невооруженным глазом частиц, ионизирующее излучение способно воздействовать на генетический аппарат абсолютно всех живых клеток, приводя к возникновению множества мутаций, количество и выраженность которых зависит от дозы и длительности облучения. Радиационный фон Земли, аварии на АЭС (атомных электростанциях), взрывы атомных бомб, частные рентгенологические исследования – источники излучения.

Вредные факторы окружающей среды. В данную группу входят различные химические вещества, с которыми сталкивается человек в процессе своей жизнедеятельности. Сильнейшими мутагенами являются эпихлоргидрин, используемый в производстве множества медикаментов; стирол, использующийся при изготовлении пластмасс, соединения тяжелых металлов (свинец, цинк, ртуть, хром), табачный дым и множество других химических соединений. Все они обладают высокой мутагенной и канцерогенной активностью.

Лекарственные средства. Действие некоторых медикаментов связано с риском возникновения различных мутаций. Наиболее опасными лекарственными мутагенами являются большинство противоопухолевых препаратов (цитостатиков), препараты ртути, иммунодепрессанты (угнетающие деятельность иммунной системы).

Патогенез. В результате наследования происходит замещение всего лишь одной аминокислоты в структуре b-глоби-

новой цепи (глутаминовая кислота в 6-й позиции заменяется на валин). Это не нарушает процесс образования молекулы Нв в целом, однако приводит к изменению его электрофизиологических свойств. Нв становится неустойчивым и в условиях гипоксии изменяет свое строение (кристаллизуется, полимеризуется), превращаясь в НвS. Это приводит к изменению формы эритроцита – он удлиняется и истончается, становясь похожим на полумесяц или серп.

Артериальная кровь, оттекающая от легких, насыщена кислородом, поэтому никаких изменений в структуре Нв не происходит. На тканевом уровне молекулы кислорода переходят в клетки различных органов, что приводит к полимеризации Нв и образованию серповидных эритроцитов (из клетки выходят калий и вода) (рисунок 12). Мембрана серповидных эритроцитов отличается повышенной ломкостью, в результате продолжительность их жизни значительно укорачивается. Уменьшение общего количества эритроцитов в крови, а также местные нарушения кровообращения на уровне различных органов (в результате закупорки сосудов) стимулируют образование эритропоэтина в почках, что усиливает эритропоэз в красном костном мозге и может частично компенсировать проявления анемии. НвF (состоящий из α -цепей и γ -цепей), концентрация которого в некоторых эритроцитах достигает 5–10 %, не подвергается полимеризации и предотвращает серповидную трансформацию эритроцитов. Клетки с малым содержанием НвF подвергаются изменениям в первую очередь.

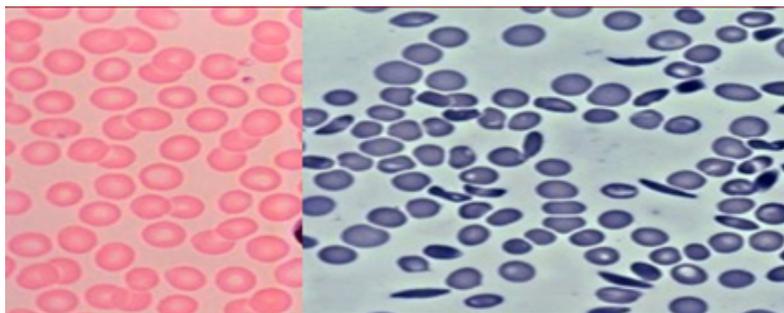


Рисунок 12 – Кровь при серповидноклеточной анемии

Клинические проявления. Лица с гетерозиготной формой являются бессимптомными носителями гена серповидноклеточной анемии. Клинические проявления заболевания у них могут возникать только при развитии тяжелой гипоксии: при подъеме в горы, при массивной кровопотере и т. п. Клинические проявления *гомозиготной формы* могут варьировать от минимальных симптомов заболевания до тяжелого течения, сопряженного с инвалидностью и часто приводящего к смерти пациента.

На тяжесть клинического течения серповидноклеточной анемии влияют:

- *Наличие HbF.* Чем его больше, тем менее выражена симптоматика заболевания: отсутствие симптомов анемии у новорожденных в связи с наличием и замещением большей части HbF на HbA к шестому месяцу жизни ребенка.
- *Климатические и географические условия.* В горных условиях при каждом вдохе в легкие поступает меньше кислорода, и симптомы анемии могут проявляться и ухудшаться уже через несколько часов после поднятия на высоту более 2000 м над ур. м. (даже у людей с гетерозиготной формой заболевания).
- *Социально-экономические факторы.* Доступность и своевременность лечения осложнений также влияют на выраженность клинических проявлений заболевания.

Симптомы анемии обусловлены, в первую очередь, скоростью разрушения (*гемолиза*) серповидных эритроцитов (срок жизни которых укорачивается до 10–15 дней), а также различными осложнениями, возникающими в результате закупорки серповидными эритроцитами капилляров по всему организму. Выделяют:

- симптомы, связанные с разрушением эритроцитов;
- гемолитические кризы;
- симптомы, обусловленные закупоркой мелких сосудов;
- спленомегалия;
- склонность к тяжелым инфекциям.

Особенности АС: наиболее рано появляются бледность, сухость со снижением эластичности кожных покровов, повышен-

ная утомляемость. Пациенты вялые и малоподвижны. Любая физическая нагрузка быстро приводит к усталости. Частые головокружения, одышка в периоды физической активности, и в покое (при тяжелых формах заболевания, в условиях высокогорья).

Синдром дистрофических нарушений: отставание в физическом и умственном развитии – дети позже, чем их сверстники, начинают ходить, говорить, им хуже дается школьная программа. Также отмечается задержка в половом созревании ребенка. Желтушность кожи вследствие постоянного гемолиза эритроцитов с темной мочой. Избыток железа в организме может развиваться в результате тяжелых, часто повторяющихся гемолитических кризов, когда в кровотоке выделяется слишком много свободного железа. Это может привести к развитию гемосидероза с нарушением функции пораженных органов.

Гемолитические кризы могут возникать в различные периоды жизни. Длительность ремиссии может исчисляться месяцами или годами, после чего может наступить целый ряд приступов. Развитию гемолитического криза может предшествовать:

- тяжелая генерализованная инфекция;
- тяжелая физическая работа;
- подъем на большую высоту (более 2000 м над ур. м.);
- воздействие чрезмерно высоких или низких температур;
- обезвоживание.

Во время гемолитического криза характерно быстрое образование большого числа серповидных эритроцитов, которые закупоривают мелкие сосуды и разрушаются в селезенке, печени, красном костном мозге и других органах, а также непосредственно в сосудистом русле. Гемолитические кризы сопровождаются выделением мочи черного цвета со следами крови, значительным снижением Hb в крови, лихорадкой. Это приводит к резкому уменьшению количества эритроцитов, что проявляется нарастанием циркуляторно-гипоксического синдрома вплоть до потери сознания и развитию *синдрома закупорки мелких сосудов* внутренних органов, проявлениями которого являются следующие:

- *Болевые кризы* возникают в результате закупорки сосудов, питающих определенные органы, недостатка кислоро-

да на тканевом уровне, что сопровождается приступами сильной острой боли от нескольких часов до нескольких дней. Результатом описанных процессов является гибель участка ткани или органа, доставка кислорода к которому нарушена. Болевые кризы могут возникать внезапно на фоне полного благополучия, однако чаще всего им предшествуют факторы, описанные ранее.

- *Кожные язвы.* Пораженный участок изъязвляется и довольно часто инфицируется, что может стать причиной развития тяжелых инфекционных заболеваний. Характерным расположением язв является кожа верхних и нижних конечностей, однако возможно поражение кожи туловища, шеи и головы.
- *Нарушения зрения* развиваются в результате закупорки артерии, питающей сетчатку глаза. В зависимости от диаметра пораженного сосуда могут появляться различные нарушения, вплоть до отслойки сетчатки и слепоты.
- *Сердечная недостаточность* может быть следствием острой коронарной недостаточности, вплоть до развития инфаркта миокарда. Длительная анемия и гипоксия могут приводить к миокардиодистрофии.
- *Гематурия* может появляться в результате тромбоза почечных вен и поражения нефронов, в результате чего они становятся проницаемыми для эритроцитов. В последующем привести к почечной недостаточности.
- *Приапизм* – спонтанное возникновение длительной и болезненной эрекции полового члена у мужчин вследствие закупорки мелких капилляров и вен, через которые происходит отток крови от органа, что иногда может завершиться импотенцией.
- *Изменение структуры костей* вследствие деформации костей черепа позвонков, ребер.
- *Поражение суставов.* Отмечаются припухлость и болезненность суставов конечностей (стоп, голеней, кистей, пальцев рук и ног).

- *Неврологические проявления* являются результатом закупорки артерий участков головного и спинного мозга и проявляются нарушениями чувствительности, парезами (нарушением двигательных функций), парезами (полной утратой двигательных функций в конечностях), а также острым ишемическим инсультом, что может привести к смерти человека.
- *Спленомегалия* при прогрессировании анемии и застоя крови в ней может приводить к развитию гиперспленизма – разрушению нормальных лейкоцитов, тромбоцитов.
- *Склонность к тяжелым инфекциям* в силу снижения иммунитета, прежде всего, нарушением функции селезенки, нарушение микроциркуляции.

Диагностика серповидноклеточной анемии. Диагностикой и лечением серповидноклеточной анемии занимается врач-гематолог. Поставить диагноз данного заболевания, основываясь только на внешних проявлениях, довольно сложно, несмотря на перечисленные особенности клинических проявлений.

Гематологический синдром. При подозрении на серповидноклеточную анемию палец, из которого будут брать кровь, предварительно перевязывают жгутом (на 2–3 минуты), что создает условия гипоксии, в которых образуется большее число серповидных эритроцитов, что облегчит постановку диагноза.

Также применяется исследование «влажного мазка» крови: каплю крови на стекле обрабатывают пиросульфитом натрия, который «вытягивает» кислород из эритроцитов, в результате чего они приобретают серповидную форму (если человек действительно болен серповидноклеточной анемией).

Характерный признак: эритроциты принимают серповидную форму, что приводит к застреванию их в капиллярах, вызывающему тромбоз. В костном мозге обнаруживается большое содержание эритрокариоцитов. При лечении больному вводится повышенное количество жидкости, проводится оксигенотерапия и назначаются антибиотики.

Лечение. Основой терапии при вазоокклюзивном кризе остаются обезболивание, регидратация, коррекция ацидоза и лечение

инфекции. Переливание эритроцитарной массы резервируется для больных со значительной анемией (гематокрит менее 17–18 %), так как свободная трансфузия при гематокрите более 30 % может повысить вязкость крови и усилить агрегацию эритроцитов с увеличением окклюзии микроциркуляторного русла. Показано постоянное дополнительное введение фолиевой кислоты с учетом усиленной продукции эритроцитов при укорочении срока их жизни.

Талассемии – анемии, связанные с нарушением синтеза гемоглобина

Талассемии – это группа заболеваний (гемоглинопатии), при которых имеет место наследственное нарушение синтеза одной из цепей гемоглобина.

В норме основным вариантом (97 %) Hb взрослого человека является **HbA**, тетрамер, состоящий из двух мономеров α -цепей и двух мономеров β -цепей. 3 % Hb взрослых представлено **HbA₂**, состоящем из двух альфа- и двух дельта-цепей. В результате этого у больных наблюдается выраженная или незначительная гипохромная анемия. Содержание железа сыворотки крови нормальное или повышенное. Талассемия, при которой нарушается синтез β -цепи глобина, называется **β -талассемией**. Этот вид талассемии встречается чаще других. В геноме β -глобина имеются два мутантных аллеля. При наследовании только одного аллеля развивается гетерозиготная β -талассемия (малая талассемия). При наследовании двух мутантных аллелей – гомозиготная большая талассемия, анемия Кули.

Гомозиготная β -талассемия имеет тяжелое течение, проявляется выраженной гемолитической анемией к концу первого года ребенка, гепато- и спленомегалией, отставанием ребенка в физическом развитии, монголоидностью лица и башенным черепом. Характерны резкое снижение образования HbA₁, увеличение содержания HbF, нормальное или повышенное содержание HbA₂. Уровень Hb составляет 30–50 г/л, ЦП ниже 0,5. В крови выявляют мишеневидные эритроциты, анизоцитоз и пойкилоцитоз. Содержание ретикулоцитов повышено, однако степень раздражения красного ростка кроветворения намного превышает обычно

соответствующую этому раздражению степень ретикулоцитоза (неэффективный эритропоэз). Осмотическая резистентность эритроцитов обычно повышена. Длительный гемолиз и частые переливания крови приводят к развитию гемосидероза печени и селезенки и нередко к образованию билирубиновых камней в желчных путях, к развитию цирроза печени, сахарного диабета, недоразвитию вторичных половых признаков, кардиосклерозу. Прогноз неблагоприятный, больные умирают в первые годы жизни. При талассемии легкой степени тяжести больные доживают до среднего возраста.

Гетерозиготная β -талассемия – результат наследования заболевания лишь от одного из родителей. Чаще всего протекает с нерезко выраженными клиническими проявлениями, реже – с выраженной клинической симптоматикой. Возможно бессимптомное течение заболевания. Жалобы больных гетерозиготной талассемией сводятся к повышенной утомляемости, слабости, снижению работоспособности, особенно в случаях, когда больной занимается физическим трудом. При осмотре больного иногда обращает на себя внимание небольшая бледность, изредка легкая иктеричность кожи и склер. Характерным симптомом является небольшое увеличение селезенки и повышением содержания фракции НвА₂.

Гематологические показатели при гетерозиготной талассемии могут варьировать в значительных пределах. Содержание Нв нормальное или близкое к норме. Так называемая *thalassemia minima* протекает с уровнем Нв 110–120 г/л (гипохромная анемия), чаще всего обнаруживается снижение Нв до 90–100 г/л – *thalassemia minor*. Очень редко имеет место снижение уровня Нв до 70 г/л. Анемия носит, как правило, гипохромный характер. ЦП может снижаться до 0,5–0,6; чаще всего он равен 0,7–0,8.

Кроме гипохромии эритроцитов часто выявляется анизо- и пойкилоцитоз, а также мишеневидность эритроцитов той или иной степени (рисунок 13). Наличие этого признака не является обязательным для гетерозиготной талассемии, так как он нередко обнаруживается при железодефицитной анемии, интоксикации свинцом, а также у лиц, перенесших спленэктомию.

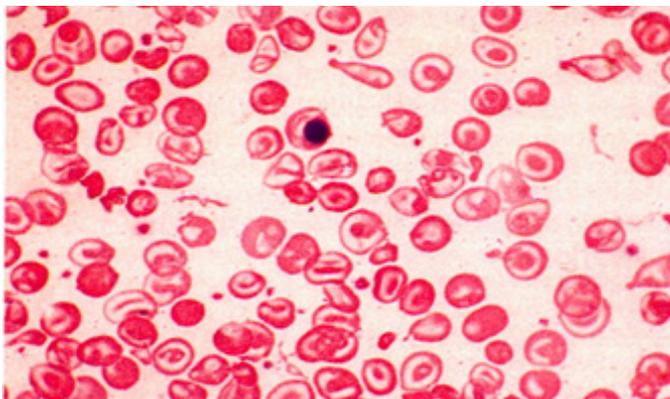


Рисунок 13 – Кровь при талассемии

Почти у 3/4 больных гетерозиготной β -талассемией обнаруживается повышение уровня непрямого билирубина. Содержание железа сыворотки у больных гетерозиготной талассемией нормальное либо повышенное. Запасы железа, определенные с помощью десфералового теста, также повышены. Характерным признаком гетерозиготной β -талассемии является повышение осмотической резистентности эритроцитов. Содержание ретикулоцитов обычно повышается до 2–5 %. Обнаруживается значительное раздражение красного ростка костного мозга, уменьшено количество зрелых эритрокариоцитов, содержащих Нв. Содержание гранул железа в костном мозге увеличено или реже нормальное. Сидеробласты с гранулами железа, кольцом окружающими ядро, обнаруживаются сравнительно редко.

Диагноз гетерозиготной β -талассемии ставится на основании повышения содержания фракции НвА2 до 4,2–8,9 % (от общего количества Нв). Примерно у половины больных обнаруживается увеличение содержания фетального **НвF** до 2,5–7 %. НвF встречается у здоровых новорожденных. При талассемии образование фетального Нв продолжается не только в грудном возрасте, но и всю жизнь. Важным диагностическим признаком является наличие подобного заболевания у кого-либо из членов семьи.

Лечение. При талассемиях проводят гемотрансфузии (повторное переливание отмытых или размороженных эритроцитов),

введение фолиевой кислоты (0,005 г 1–2 раза в день). Спленэктомии проводят по показаниям (при значительной спленомегалии и распаде эритроцитов в селезенке), после которой может наблюдаться увеличение длительности жизни эритроцитов. Замедление развития гемосидероза достигается назначением хелатов железа (десферал, дефероксамин). Трансплантация костного мозга может привести к выздоровлению.

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов

Эти анемии получили название *несфероцитарных*, поскольку не имеют основного, характерного признака этой группы наследственных гемолитических анемий – микросфероцитоза. Основными критериями этих анемий считались отсутствие изменения форм эритроцитов, некоторая тенденция к увеличению диаметра эритроцитов, отсутствие эффекта или неполный эффект спленэктомии, рецессивный тип наследования.

Установлено, что значительная часть наследственных несфероцитарных гемолитических анемий связана с патологией ферментов эритроцитов. У других больных этой группы, особенно у лиц, в эритроцитах которых при специальной окраске были выявлены включения – тельца Гейнца, затем были обнаружены различные варианты аномального нестабильного гемоглобина.

Этиология и патогенез. Недостаток активности ферментов эритроцитов может приводить к нарушению выработки в них АТФ, что, в свою очередь, приводит к нарушению ионного состава эритроцитов и к укорочению продолжительности их жизни. В других случаях нарушение активности ферментов обуславливает недостаточную способность эритроцитов противостоять воздействию на них окислителей, следствием чего является окисление Hb и образование перекисей непредельных жирных кислот мембраны эритроцитов и острая гибель эритроцитов. Кроме того, причиной повышенного гемолиза эритроцитов может быть и нарушение активности ферментов, участвующих в метаболизме АТФ. В настоящее время известно уже более 20 реакций в обмене веществ эритроцитов, блокада которых уменьшает продолжительность их жизни.

В эритроцитах единственным источником энергии (АТФ) является гликолиз. Одна молекула глюкозы расщепляется на две молекулы молочной кислоты (лактата) и из каждой молекулы глюкозы возникают две молекулы пирувата. Это небольшое количество энергии обеспечивает сохранение нормального ионного баланса эритроцита. В эритроцитах в ходе гликолиза образуется в большом количестве 2,3-дифосфоглицериновая кислота, соединяющаяся с β-цепями глобина и необходимая для отдачи кислорода тканям в результате понижения сродства Нв кислороду.

Второй путь распада глюкозы в эритроцитах – это пентозофосфатный цикл, в процессе которого в эритроците образуется восстановленная форма кофермента НАДФ, необходимого для восстановления глутатиона. Восстановленный глутатион в эритроците – основное вещество, противостоящее воздействию окислителей. Активный водород сульфгидрильной группы глутатиона используется для нейтрализации перекисей, образующихся в мембране и нарушающих ее целостность.

В настоящее время описаны наследственные нарушения активности ферментов – гексокиназы, гексофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы, триозофосфатизомеразы, пируваткиназы и др. Все эти нарушения встречаются не часто. Среди *нарушений активности ферментов пентозофосфатного цикла* наиболее важен дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ).

Дефект Г6ФДГ – наиболее распространенная наследственная аномалия эритроцитов, которая может клинически манифестироваться остро возникающими внутрисосудистыми гемолитическими кризами, связанными приемами ЛС или инфекциями. Наследование данного дефицита сцеплено с рецессивной X-хромосомой, в связи с чем болеют только мужчины. Дефицит Г6ФДГ распространен в странах средиземноморского побережья (Италия, Греция), в Африке, Латинской Америке, среди народностей Дагестана, армян, азербайджанцев и мусульман, проживающих в Иране и Ираке.

К медикаментам, провоцирующим гемолитический криз, относятся противомаларийные препараты (хинин, примахин и др.),

производные нитрофурана, изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид), ПАСК, сульфаниламиды. Некоторые ЛС вызывают гемолиз лишь в больших дозах и не оказывают влияния при приеме малых доз (ацетилсалициловая кислота, амидопирин, левомицетин, противодиабетические сульфаниламидные средства). Отмечается лихорадка, головная боль, кожные покровы и склеры бледно-иктеричные, моча цвета «темного пива». При продолжающемся приеме медикамента повышается температура, появляются головная боль, одышка, сердцебиение, снижение АД, рвота. Печень часто увеличена и болезненна, селезенка не увеличена. Содержание Нв снижается, иногда значительно (до 20–30 г/л), повышается количество ретикулоцитов. В крови определяется повышение содержания непрямого билирубина и свободного гемоглобина. В моче при нормальном осадке обнаруживается белок (гемоглобинурия). На фоне массивного распада эритроцитов может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с нарушениями микроциркуляции в органах и тканях, возникновением острого почечного повреждения.

Лечение: исключить прием лекарств, провоцирующих гемолиз и наблюдение у специалиста-гематолога.

Клинические проявления анемии при дефиците ферментов гликолиза могут быть различными – от тяжелых до бессимптомных форм. В большинстве случаев по клиническим проявлениям невозможно отличить один ферментный дефицит от другого. У большинства больных наблюдается нерезко выраженная гемолитическая анемия с постоянным снижением Нв до 90–110 г/л и периодическими гемолитическими кризами на этом фоне при инфекции или беременности. У некоторых больных содержание Нв никогда не снижается и болезнь проявляется лишь небольшой иктеричностью склер. Значительно реже отмечается выраженная желтуха. Селезенка увеличивается у большинства больных, иногда в значительной степени. Нормальные размеры селезенки не исключают наличия гемолитической анемии, связанной с нарушением активности ферментов. У некоторых больных увеличивается печень.

Возможно сочетание дефицита активности ферментов эритроцитов с другими наследственными поражениями, например, с миастеническим синдромом, связанным с нарушением активности ферментов, участвующих в распаде гликогена мышц, с ихтиозом и др. При дефиците активности гексокиназы, триозофосфатазимы помимо анемии наблюдались лейко- и тромбоцитопения. Характерной особенностью дефицита активности пириимидин-5-нуклеотидазы является резко выраженная базофильная пунктация эритроцитов при нетяжелой анемии. Селезенка незначительно увеличена.

Гематологический синдром зависит от клинических проявлений заболевания. Содержание Нв и эритроцитов может быть нормальным, иногда наблюдается выраженная анемия (Нв 40–60 г/л). ЦП близок к единице, средняя концентрация Нв в эритроцитах приближается к норме. Морфология эритроцитов может быть различной – от нерезко выраженного микросфероцитоза до макроцитоза. Часто обнаруживаются выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия эритроцитов. При многих формах анемии определяется мишеневидность эритроцитов, иногда наблюдается их базофильная пунктация. При дефиците активности 3-фосфоглицерокиназы обнаруживаются эритроциты с волнистым краем и шиловидными выростами, тельца Жолли, при дефиците активности пируваткиназы – разнородные эритроциты. Наиболее характерны макроциты, попадаются единичные микросфероциты, имеется склонность к уплощению клеток, иногда выявляются эритроциты с фестончатыми краями или в виде тутовой ягоды. При дефиците активности глицеральдегидрофосфатдегидрогеназы отмечается выраженный макроцитоз эритроцитов. Количество лейкоцитов и тромбоцитов у большинства больных нормальное. Лишь в редких случаях описывается сочетанный ферментативный дефект эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. СОЭ обычно нормальная. Как и при всех гемолитических анемиях, протекающих с постоянным гемолизом, характерно раздражение красного ростка костного мозга, та или иная степень повышения количества ретикулоцитов, в большинстве случаев выявляется гиперплазия костного мозга за счет увеличения количества эритрокариоцитов, уменьшение количества

жирового (желтого) костного мозга. Осмотическая резистентность эритроцитов может быть различной даже при одном и том же дефекте эритроцитов.

Дифференциальный диагноз наследственных гемолитических анемий представлен в таблице 3.

Приобретенные гемолитические анемии, связанные с воздействием антител (иммунные)

Иммунные гемолитические анемии – это большая гетерогенная группа заболеваний, общим для которых является участие антител или лимфоцитов в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов или эритрокариоцитов. Иммунные гемолитические анемии делят на четыре группы:

- 1) аллоиммунные;
- 2) трансиммунные;
- 3) гетероиммунные;
- 4) аутоиммунные.

При *аллоиммунных*, или *изоиммунных* гемолитических анемиях антитела против антигенов эритроцитов больного или эритроциты, содержащие антигены, против которых у больного имеются антитела, попадают в организм больного извне. Это наблюдается при гемолитической болезни новорожденного, когда антитела, вырабатываемые матерью, проникают через плаценту в кровь плода. Другой пример аллоиммунной гемолитической реакции – гемолиз при трансфузии эритроцитов, несовместимых по системе АВО, резус или какой-нибудь другой системе, против которой у больного имеются антитела.

При *трансиммунных* гемолитических анемиях антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через плаценту и вызывают гемолитическую анемию у ребенка. Эти антитела направлены против общего антигена эритроцитов, имеющегося у матери и ребенка.

Гетероиммунные гемолитические анемии связаны с появлением на поверхности эритроцитов больного нового антигена. Этот новый антиген может представлять собой ЛС, которое получает

Таблица 3 – Дифференциальный диагноз наследственных гемолитических анемий

Признак	Болезнь Минковского – Шоффара	Талассемия	Серповидно-клеточная анемия	Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
Аномалии скелета	Часто	Часто	Нет	Нет
Трофические язвы голени	Редко	Нет	Часто	Нет
Морфологические изменения эритроцитов	Микросфероцитоз	Мишевидные эритроциты	Серповидные эритроциты	Не изменены
Осмотическая резистентность эритроцитов	Понижена	Повышена	Норма	Норма
Патологический тип гемоглобина при электрофорезе	Нет	Фетальный (F) гемоглобин	S-гемоглобин	Нет

больной, например, пенициллин, цепорин, сульфаниламидные препараты. У небольшого количества лиц вырабатываются антитела против этого антигена, которые так же, как и новый антиген, фиксируются на поверхности эритроцита, а комплемент или макрофаги приводят к гибели эритроцитов. Такие иммунные гемолитические анемии носят название гаптенных. Гаптенном может быть также вирус, фиксирующийся на поверхности эритроцита. Антитела против вируса могут фиксироваться вместе с ним на поверхности эритроцита, что приводит к гибели эритроцита.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) – наиболее частая форма приобретенных гемолитических анемий, гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов. Приобретенные АИГА могут быть идиопатическими (этиология не известна) и симптоматическими (развиваются на фоне других аутоиммунных заболеваний – СКВ, аутоиммунного гепатита, тиреоидита и др.). Среди приобретенных гемолитических анемий более 90 % составляют анемии с неполными тепловыми агглютинидами. У более чем 50 % пациентов развитие АИГА имеет вторичный характер (таблица 4).

В 10 % случаев АИГА причиной гемолиза или образования антиэритроцитарных антител являются различные ЛС (таблица 5).

При АИГА, часто встречающихся в терапевтической практике (в том числе в практике семейного врача), наблюдаются нарушения иммунного ответа, осуществляемого совокупностью взаимосвязанных регуляторных систем, среди которых одним из важнейших звеньев являются система цитокинов, макрофагальная и непосредственно связанный с ними метаболизм железа, поэтому знание показателей обмена железа при данной форме анемии очень важно. При АИГА уровни сывороточного железа и ферритина чаще всего в пределах нормы, но в зависимости от состояния больного могут быть и повышенными, и сниженными.

Вторичные АИГА чаще всего сопряжены с лимфоцитарными опухолями, СКВ, ревматоидным артритом, а также с неспецифическим язвенным колитом, врожденными иммунодефицитами,

Таблица 4 – Частота и типы антител при вторичной АИГА

Заблевание или состояние	Частота АИГА, %	АИГА с тепловыми аутоантителами	АИГА с холодовыми аутоантителами
ХЛЛ	2,3–4,3	87 %	7 %
IgM гаммапатия	1,1	Нет	Все
Лимфома Ходжкина	0,19–1,7	Почти все	Редко
Солидные опухоли	Очень редко	2/3	1/3
Дермоидная киста яичников	Очень редко	Все	Нет
СКВ	6,1	Почти все	Редко
Неспецифический язвенный колит	1,7	Все	Нет
Общий вариабельный иммунодефицит	5,5	Все	Нет
Аутоиммунные лимфопролиферативные заболевания	50	Все	Нет
После аллогенной ТКМ	44	Да	Да
После трансплантации органов	5,6 (поджелудочная железа)	Да	Нет
Медикаментозно-индуцированная при ХЛЛ	2,9–10,5 очень редко	Почти все	Редко
Интерферон	Частота 11,5/100 тыс. пациент/лет	Все	Нет

Таблица 5 – Список препаратов,
способных вызывать аутоиммунный гемолиз

№ п/п	Международное название	№ п/п	Международное название
1.	Ацетаминофен	26.	Гидралазин
2.	Ацикловир	27.	Ибупрофен
3.	Амоксициллин	28.	Иматиниб
4.	Амфотерицин В	29.	Инсулин
5.	Ампициллин	30.	Изониазид
6.	Ацетилсалициловая кислота	31.	Офлоксацин
7.	Карбимазол	32.	Мелфалан
8.	Карбоплатин	33.	Меркаптопурин
9.	Цефазолин	34.	Метотрексат
10.	Цефиксим	35.	Напроксен
11.	Цефотаксим	36.	Норфлоксацин
12.	Цефотетан	37.	Оксалиплатин
13.	Цефокситин	38.	Пиперациллин
14.	Цефпиром	39.	Ранитидин
15.	Цефтазидим	40.	Стрептокиназа
16.	Цефуроксим	41.	Стрептомицин
17.	Хлорамфеникол	42.	Сульфасалазин
18.	Хлорпромазин	43.	Сулиндак
19.	Ципрофлоксацин	44.	Тетрациклин
20.	Цисплатин	45.	Тикарциллин
21.	Диклофенак	46.	Тиопентал натрий
22.	Этодолак	47.	Ко-тримоксазол
23.	Этамбутол	48.	Ванкомицин
24.	Фенопрофен	49.	Флударабин
25.	Флуконазол	50.	Кладрибин

раком толстой кишки, легких, желудка и яичников, некоторыми инфекциями. В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, а в других гемолиз предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

Клинические проявления. АИГА могут возникать остро или развиваться постепенно, приобретая хроническое течение. При остром начале появляются резкая слабость, одышка, сердцебиение, желтушность кожи и склер, повышается температура. Одновременно снижается уровень Нв, иногда значительно (до 50 г/л и ниже). При хронических формах анемия менее выражена и развивается постепенно. Анемия обычно нормохромная, реже гиперхромная. Спленомегалия у пациента старше 50–60 лет, как правило, заставляет думать о вторичной АИГА, связанной с лимфопролиферативным заболеванием.

Пожилые пациенты переносят анемию хуже, чем молодые, поскольку компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы у них, как правило, снижены. При гемолитическом кризе признаки тяжелой анемии являются выраженными на фоне острого начала: лихорадка, боли в животе, рвоты, олигурии и анурии с последующим развитием шока. Изменение цвета мочи может быть от розового до почти черного. Цвет мочи при гемоглобинурии необходимо отличать от гематурии, когда при микроскопическом исследовании видны целые эритроциты. Цвет мочи может быть также красным из-за приема лекарств, пищи (свеклы) или при порфирии, миоглобинурии, которая развивается при определенных состояниях (массивное травматичное повреждение мышц, электрический шок, артериальный тромбоз и др.). Чаше спленомегалия носит незначительный или умеренный характер. Как было отмечено, что у более чем 50 % пациентов развитие АИГА имеет вторичный характер, в связи с чем в клинической картине могут доминировать симптомы основного заболевания.

Результаты физикального обследования определяются темпом и степенью гемолиза, наличием или отсутствием коморбидности, заболеваний, вызвавших развитие АИГА. В стадии компенсации состояние удовлетворительное, может отмечаться

легкая субиктеричность кожных покровов, видимых слизистых, небольшая спленомегалия, признаки основного заболевания, например, СКВ, лимфопролиферативного заболевания и др.

При гемолитическом кризе, билирубиновой интоксикации, гепатоспленомегалии, изменение мочи за счет гемоглобинурии имеют проявления как при других гемолитических анемиях.

Гематологический синдром характеризуется анемией разной степени выраженности, анемия нормохромная, ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в период криза; в мазке периферической крови, как правило, микросфероциты; гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. Прямая проба Кумбса в большинстве случаев – положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодowych и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной.

Иммуноглобулины сыворотки крови (G, A, M) + криоглобулины; при необходимости – гормоны щитовидной железы, простатический специфический антиген, онкомаркеры – для исключения вторичной АИГА; определение HBsAg в сыворотке крови методом ИФА – скрининг на гепатит В, С. Количество тромбоцитов в пределах нормы, но возможно сочетание с иммунной тромбоцитопенией. СОЭ значительно увеличена. Содержание билирубина повышено за счет непрямой фракции, чаще при идиопатических АГА. При наличии внутрисосудистого гемолиза повышается содержание свободного Hb в плазме и обнаруживается гемосидерин в моче.

В костном мозге отмечается увеличение содержания эритроидных клеток.

Лечение. Возможности применения цитостатиков (сандимун, неорал), ритуксимаб (мабтера) – рекомбинантные моноклональные антитела, позволяют увеличить сроки ремиссии. Надо помнить, что ритуксимаб проникает через плаценту, и в период беременности акушерами разрешены, помимо преднизолона, только два иммунодепрессанта – азатиоприн и циклоспорин.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), или болезнь Маркиафавы – Микели (болезнь Штрюбинга – Маркиафавы), относится к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных изменениями структуры мембраны эритроцитов, протекающих с внутрисосудистым их гемолизом. ПНГ относится к числу редких форм гемолитической анемии. На 500 тыс. здоровых лиц встречается один случай этого заболевания.

Этиология и патогенез. Как сказано в определении, в основе выраженного клинического синдрома ПНГ лежит дефект структуры мембраны эритроцитов, который обуславливает повышенную чувствительность кровяных клеток к комплементу сыворотки и их легкое разрушение при оптимальных условиях его действия (кислая среда, концентрация комплемента вокруг эритроцитов и др.). При этом лейкоциты и тромбоциты, как и эритроциты, также характеризуются структурной дефектностью их мембран. Отсутствие на поверхности этих клеток иммуноглобулинов говорит в пользу того, что ПНГ не принадлежит к аутоагрессивным заболеваниям. Однотипность поражения мембраны эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов является аргументом в пользу того, что с наибольшей вероятностью патологическую информацию получает общая клетка-предшественница миелопоэза. Ведущая роль в генезе тромботических осложнений принадлежит *внутрисосудистому разрушению* эритроцитов и стимуляции процесса свертывания факторами, освобождающимися при их распаде.

Клинические проявления. Заболевание чаще развивается постепенно, иногда остро, с возникновением гемолитического криза. Этому могут предшествовать все факторы, перечисленные в этиологии гемолитических анемий, такие как инфекция, интоксикация, контакт с токсическими веществами. У больных отмечаются слабость, одышка, сердцебиение, головокружение, желтушность склер и кожных покровов, моча темного цвета, головные боли, иногда боли в животе, тромбофлебиты различной локализации.

При ПНГ нередко встречается увеличение печени и селезенки при развитии в ней тромбозов, инфарктов. Нехарактерным является гемосидероз внутренних органов, за исключением почек. Нередко возникают инфекции и тромботические осложнения, являющиеся причиной смерти.

Гематологический синдром. Анемия, ретикулоцитоз, лейко- и тромбоцитопения – характерные признаки гемограммы. Поскольку при ПНГ имеет место преимущественно внутрисосудистый гипергемолиз, повышается уровень свободного Нв плазмы крови. В период гемолитического криза, когда система гаптоглобинов не может связать весь Нв, освобождающийся при распаде эритроцитов, Нв проходит через почечный фильтр и возникает гемоглинурия. Она является характерным, но не обязательным симптомом болезни. Более постоянно выявляется гемосидеринурия. В результате систематической потери железа с мочой часто развивается дефицит железа, который осуществляет свой вклад в генез анемии.

В миелограмме обычно обнаруживают признаки усиления эритропоэза. В биоптате костного мозга гиперплазия кроветворной ткани за счет увеличения количества эритро- и нормобластов, скопления гемолизированных эритроцитов в просветах расширенных синусов, участки кровоизлияний. Возможно увеличение числа плазматических и тучных клеток. Количество гранулоцитов и мегакариоцитов, как правило, снижено. У отдельных больных могут выявляться поля опустошения, представленные отечной стромой, жировыми клетками. Заметное увеличение жировой ткани в костном мозге обнаруживается, когда заболевание сопровождается развитием гипоплазии кроветворения.

Дифференциальный диагноз часто проводится между признаками ПНГ и аутоиммунных гемолитических анемий, представленных в таблице 6.

Таблица 6 – Дифференциальная диагностика приобретенных гемолитических анемий

Признаки	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Общие		
Анемия	+	+
Повышение уровня свободной фракции билирубина сыворотки крови	+	+
Желтуха	+	+
Лихорадка	+	+
Увеличение селезенки	±	±
Увеличение печени	±	±
Отличия		
Проба Кумбса	+	-
Повышение уровня свободного гемоглобина плазмы крови	-	+
Гемосидеринурия	-	+
Тест Хема (кислотный)	-	+
Тест Хартмана (сахарозный)	-	+
Тромбозы	±	+

Специфичными для ПНГ являются тест Хема (кислотная проба) и тест Хартмана (сахарозная проба), так как они основаны на наиболее характерном для этого заболевания признаке – повышенной чувствительности ПНГ-дефектных эритроцитов к комплементу.

Лечение ПНГ. Основным методом терапии больных ПНГ являются трансфузии отмытых (не менее 5 раз) или размороженных эритроцитов, которые, как правило, хорошо переносятся больными в течение длительного времени и не вызывают изосенсибилизации. Переливания свежезаготовленной цельной крови или эритроцитарной массы сроком хранения менее 7 дней, противопоказаны из-за возможности усиления гемолиза, развития кризов гемоглобинурии вследствие присутствия в этих трансфузионных средах лейкоцитов, что приводит к образованию антилейкоцитар-

ных антител и активации комплемента. При частых переливаниях могут вырабатываться антиэритроцитарные и антилейкоцитарные антитела.

У больных ПНГ в связи с постоянной потерей железа часто развивается его дефицит в организме. Поскольку на фоне приема препаратов железа нередко наблюдается усиление гемолиза, применять их следует *per os* и небольшими дозами. Гепарин или антикоагулянты непрямого действия применяются при тромбоцистических осложнениях. В редких случаях спленомегалии с развитием выраженного синдрома гиперспленизма может оказаться оправданной спленэктомия.

Лечение гемолитических анемий зависит от типа заболевания и тяжести проявления. При наследственных гемолитических анемиях единственными эффективными методами лечения являются повторные переливания крови – 1–2 раза в неделю по 250–500 мл, внутривенные вливания большого количества 5%-ного раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия, в тяжелых случаях показана спленэктомия (удаление селезенки).

В случаях с приобретенными гемолитическими анемиями на протяжении 2–3 месяцев используют глюкокортикостероидные гормоны, например, преднизолон. При их неэффективности проводят спленэктомию, а при отсутствии эффекта от нее назначают иммунодепрессанты. В ряде случаев хорошие результаты дает плазмаферез – удаление плазмы крови и восполнение недостающего объема кровозаменителями.

При активном лечении применяются следующие методы:

- 1) медикаментозная: ГКС для прекращения воспалительных процессов аутоиммунного характера, цитостатики для подавления реакций аутоиммунного характера;
- 2) введение ферментов для эритроцитов, дефицит которых остро ощущается;
- 3) плазмаферез – замена жидкой части крови, в которой сконцентрировались токсины;
- 4) переливание «отмытых» эритроцитов;
- 5) спленэктомия – оперативное лечение с удалением селезенки;
- 6) трансплантация костного мозга.

ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гипо- и апластические анемии характеризуются угнетением не только эритроцитарного, но и других ростков костномозгового кроветворения. Различают эндогенные и экзогенные гипо- и апластические анемии. Средняя частота их в Европе и США составляет 2–5 случаев на 1 млн жителей в год, тогда как в некоторых странах Восточной Азии они встречаются значительно чаще. Так, в Таиланде заболеваемость составляет 4–6 на 1 млн, а в Японии – 11–14 на 1 млн населения. Апластическая анемия чаще выявляется в двух возрастных группах – в 20–25 лет и после 60 лет, что может быть связано с преобладанием этиологической роли вирусов у молодых лиц и химических веществ у пожилых людей. Разница в частоте заболеваемости мужчин и женщин отсутствует.

Этиология и патогенез.

Факторы, вызывающие апластические анемии:

- воздействие ионизирующей радиации;
- негативное влияние различных химических веществ (бензола, инсектицидов, цитостатиков, левомицетина, барбитуратов, сульфаниламидов и др.);
- наследственные факторы;
- инфекционные (вирусные инфекции, сепсис, острый вирусный гепатит и др.).

В зависимости от этиологических факторов выделяют: врожденные (наследственные) и приобретенные формы заболевания. Из общего числа апластических анемий (АА) приобретенная АА составляет примерно 80 % случаев, тогда как к врожденным анемиям (конституциональная анемия Фанкони и др.), соответственно, около 20 %.

В результате воздействия ионизирующей радиации наблюдается гибель стволовой клетки. Имеется четкая зависимость от дозы. Известны случаи аплазии после перенесенных инфекций, вызывающие гибель стволовых клеток (инфекционный монокулеоз, вирусы гепатитов, Эпштейна – Барра, цитомегаловирусы). Бензин и его дериваты (тринитротолуол) известны как причина тяжелой АА. Он применяется во многих производствах, включая

производство бумаги, эмали, краски, водонепроницаемых веществ, лака, ацетона, аккумуляторов, линолеума, самолетов, целлулоида. Бензин является летучим веществом, поэтому легко абсорбируется при вдыхании в плохо вентилируемых помещениях и мало проникает через кожные покровы. Несмотря на широкую известность бензина как миелотоксичного фактора, он остается важной причиной гемопоэтических повреждений, даже при использовании его в домашних условиях, где он часто применяется в качестве очистителя. Он также может вызывать развитие гемолитической анемии.

Часто встречаются идиопатические формы, при которых самый тщательный опрос больного не позволяет выяснить причину заболевания. Причину приобретенной АА удастся выявить менее чем у 50 % больных.

Принципиально возможны следующие механизмы развития АА:

- Уменьшение количества стволовых клеток или их внутренний дефект.
- Нарушение микроокружения, приводящее к нарушению функции стволовых клеток.
- Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза.

Доказано, что костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон, фактор некроза опухолей) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин). Эти изменения приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Клинические проявления АА могут быть различными. В одних случаях заболевание начинается остро, быстро прогрессиру-

ет и почти не поддается никакой терапии. Но чаще всего болезнь начинается исподволь, больной адаптируется к анемии и обращается к врачу только при значительной выраженности панцитопении. Анемия обусловлена как нарушением образования эритроцитов, так и кровотечениями. Клиническая картина заболевания при данной патологии складывается из *анемического* и *геморрагического синдромов* и характеризуется следующими симптомами:

- слабостью, выраженной в различной степени повышенной утомляемостью;
- кровоточивостью десен, носовыми кровотечениями, обильными и продолжительными менструациями; нередко кровоизлияния в яичники, симулирующие картину внематочной беременности; в тяжелых случаях возможны кровоизлияния в мозг с появлением соответствующей неврологической симптоматики;
- повышением температуры тела;
- бледными с лимонным оттенком кожными покровами; экхимозы, петехии, гематомы, особенно в месте инъекций, положительные симптомы укола, жгута, щипка;
- пониженным артериальным давлением;
- развитием инфекционных осложнений, как отиты, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, ангины, нередко приводящие к летальному исходу.

Со стороны ССС при выслушивании сердца часто обнаруживается систолический шум. Возможно увеличение печени из-за недостаточности кровообращения в связи с анемией. При идиопатической форме заболевания селезенка не пальпируется. Она может быть увеличена при гемосидерозе, развивающемся в результате массивных трансфузий эритроцитов.

Гематологический синдром. Выраженность анемии может быть очень значительной. Иногда Нв снижается до 20–30 г/л. Анемия чаще всего нормохромная. Пониженное количество ретикулоцитов свидетельствует о функциональной неполноценности костного мозга при мегалобластическом кроветворении. Также отмечаются лейкопения с нейтропенией, моноцитопения и эозинопения. Одним из характерных признаков заболевания яв-

ляется гиперсегментация нейтрофилов. Количество тромбоцитов всегда снижено, иногда их не удается определить при подсчете, удлиняется время кровотечения. У большинства больных СОЭ возрастает до 30–50 мм/ч. Выявление в периферической крови панцитопении служит основанием для стеральной пункции с целью исключения гемобластозов и V_{12} -дефицитной анемии. В стеральном пунктате при АА обнаруживается бедность костного мозга клеточными элементами, замещение костного мозга жировой тканью. Картина периферической крови в большинстве случаев характеризуется признаками панцитопении:

- 1) снижение содержания Нв и числа эритроцитов;
- 2) нормохромный характер анемии;
- 3) снижение числа ретикулоцитов;
- 4) лейкопения, нейтропения, относительный или абсолютный лимфоцитоз;
- 5) тромбоцитопения.

Диагностические критерии АА:

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $2,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (тромбоциты $100,0 \times 10^9/\text{л}$).
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга.
- Аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга).

Дифференциальный диагноз. При периферической панцитопении у пожилых людей и у лиц, перенесших резекцию желудка, следует в первую очередь исключить V_{12} -дефицитную анемию, а у детей – фолиеводефицитную анемию. Наличие признаков внутрисосудистого гемолиза (гемосидеринурия, увеличение свободного гемоглобина плазмы, появление черной или красной мочи с высоким содержанием белка, ретикулоцитоз) свидетельствует в пользу либо пароксизмальной ночной гемоглобинурии, либо аутоиммунной гемолитической анемии, сочетающейся с нейтропенией и тромбоцитопенией. Дифференциальный диагноз нормохромных анемий: нормохромные анемии могут быть

следствием острой кровопотери, ускоренного гемолиза эритроцитов, поражения костного мозга (апластические анемии) и др. Для дифференциального диагноза используются клинические критерии (общееанемический синдром, острота которого определяется степенью кровопотери); при аплазии + признаки панцитопении и лабораторные критерии: изменение шокового индекса Альговера: ЧСС/САД, уровень Нв в крови, ретикулоцитоз и др.

Лечение. Современная тактика лечения взрослых больных АА – это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая два основных препарата, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоsporин А. Программы лечения больных АА могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности спленэктомию, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорректирующих агентов, борьбу с инфекционными осложнениями.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Геморрагический синдром представляет собой синдром повышенной кровоточивости вследствие нарушения тромбоцитобразования, расстройств свертываемости крови или нарушений сосудистой системы. Геморрагический синдром встречается в практике врача любой специальности – терапевта, хирурга, акушера-гинеколога.

Причины, лежащие в основе повышенной кровоточивости чрезвычайно разнообразны. Среди них могут быть:

1. Наследственные заболевания:

- обусловленные дефектом тромбоцитов, их адгезивно-агрегационной функции;
- связанные с дефицитом факторов свертывания крови;
- вследствие патологии соединительной ткани и, соответственно, сосудистой стенки и пр.

2. Приобретенные болезни:

- аутоиммунные и иммунокомплексные болезни;
- гиперспленизм при патологии печени;
- системные заболевания соединительной ткани;
- заболевания, в патогенезе которых может иметь место синдром ДВС (затяжной сепсис, сыпной тиф, вирусные геморрагические лихорадки, наличие искусственных клапанов сердца, опухоли, ХПН и др.).

Факторы риска

- однообразное несбалансированное питание, вегетарианство и авитаминозы С, Р, В₁₂ или фолиевой кислоты;
- интоксикации ароматическими углеводородами (бензолом), работа с радиоактивными веществами, рентгеновскими установками;
- длительное лечение миелотоксическими препаратами (сульфаниламиды, пиразолоновые, стероидные гормоны, иммунодепрессанты, НПВС); назначение цитостатиков, антикоагулянтов, лучевая терапия могут быть причиной поражения системы гемостаза;

- вредные привычки (употребление алкоголя, курение, наркопотребление) могут вызывать нарушение системы гемостаза, а также способствуют прогрессированию различных хронических заболеваний, которые в свою очередь, могут быть причиной геморрагического синдрома при различных заболеваниях.

Патогенез. Ряд факторов, нарушающих способность поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их неустойчивость к повреждающим воздействиям и проницаемость по отношению к эритроцитам. Нарушаются функции тромбоцитов по поддержанию спазма поврежденных сосудов путем высвобождения вазоактивных веществ и способности закупоривать поврежденные сосуды путем образования первичной тромбоцитарной пробки – тромба, а также образовывать, накапливать и секретировать вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию, таким образом участвуя в свертывании крови. Играет роль развитие эндотелиальной дисфункции, которая нарушает в сосудистом русле баланс между про- и антитромботическими факторами: активатором и ингибитором-1-активатора тканевого плазминогена, что также нарушает процесс агрегации тромбоцитов.

Клинические проявления: кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку, мышцы, суставы, на лице, на конъюнктиве, на губах часто появляются спонтанно или при самой легкой травме. Кровоизлияния появляются в местах инъекций, после экстракции зуба, тонзилэктомии и других малых оперативных вмешательствах. Кровотечения из СО (носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, кровохарканье). Из анамнеза удается выяснить пусковые моменты, которыми могут быть инфекции, интоксикации, индивидуально повышенная чувствительность к ЛС, некоторым пищевым продуктам, массивные и несовместимые трансфузии, травмы, ожоги, вакцинация. При выявлении большой давности симптомов и появлении в детском возрасте возможен наследственный их генез.

Осмотр кожи и слизистых. Точечные кровоизлияния в кожу и СО (петехии, экхимозы) свидетельствуют о нарушении образования тромбоцитов или изменении сосудистой стенки.

Петехии – геморрагические пятна в результате мельчайших капиллярных кровоизлияний. Появляются в различном количестве, как правило, симметрично, на любых участках кожного покрова, преимущественно на разгибательной поверхности нижних конечностей (голенях, стопах), а также на СО полости рта; округлой формы, 1–2 мм в диаметре, при надавливании или растяжении кожи не исчезают. Цвет их от багрово-красного вначале до синюшного, а затем зеленоватого и буро-желтого; является одним из характерных признаков геморрагических диатезов.

Экхимозы – геморрагические пятна, большие по величине, чем петехии, обычно неправильной формы.

Гематомы – несимметрично расположенные обширные кровоизлияния на коже говорят о нарушении свертывания.

Типы и тяжесть кровоточивости, установленные во время обследования, облегчают диагностический поиск. Различают 5 типов кровоточивости:

1. При *гематомном типе* преобладают массивные, глубокие, напряженные и весьма болезненные кровоизлияния в крупные суставы, мышцы, в подкожную и забрюшинную клетчатку. Они вызывают расслоение и деструкцию тканей, развитие деформирующих артрозов, контрактур, патологических переломов, костных псевдоопухолей, атрофию мышц. Наблюдаются профузные спонтанные, посттравматические и послеоперационные кровотечения. Характерен почти исключительно для наследственных коагулопатий, гемофилии А и В.

2. *Петехиально-пятнистый (микроциркуляторный, синячковый) тип* характеризуется болезненными, ненапряженными, не сдавливающими окружающие ткани поверхностными кровоизлияниями в кожу и СО, петехиями, синяками, десневыми, носовыми и маточными кровотечениями. Кровотечения возникают при незначительной травматизации микрососудов: при измерении АД, в местах пальпации, при растирании кожи рукой и т. д. Для данного типа кровоточивости нехарактерно образование гематом; мышцы, суставы и другие части опорно-двигательного аппарата интактны. Кровотечения при полостных оперативных вмешательствах редки и не имеют склонности

к рецидивированию. Этот тип кровоточивости наблюдается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях.

3. *Смешанный микроциркуляторно-гематомный (синячково-гематомный) тип* кровоточивости характеризуется не просто сочетанием признаков двух перечисленных выше вариантов геморрагического синдрома, при этом преобладает петехиально-пятнистая кровоточивость; гематомы немногочисленны, но достигают больших размеров, располагаются преимущественно в подкожной или забрюшинной клетчатке; кровоизлияния в суставы редки, не ведут к развитию деформирующих артрозов и атрофии мышц; гематомы в зависимости от локализации могут имитировать картину острого живота, кишечной непроходимости и острого аппендицита. Наблюдается при наиболее тяжелых формах гемофилии А, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме и передозировке антикоагулянтов.

4. *Васкулитно-пурпурный тип* объединяет все геморрагии, обусловленные воспалительным процессом в микрососудах. Геморрагии возникают на фоне локальных экссудативно-воспалительных явлений и общих иммуноаллергических или инфекционно-токсических нарушений. Геморрагические высыпания на коже, как правило, симметричны (как на конечностях, так и на туловище), несколько приподняты вследствие воспалительной инфильтрации и отека. Часто появлению геморрагий предшествуют зудящие высыпания, имеющие вид небольших уплотнений; эти элементы затем приобретают пурпурный вид вследствие пропитывания кровью. Характерна длительно сохраняющаяся после исчезновения геморрагий бурого цвета сыпь. При других типах кровоточивости такой остаточной пигментации не бывает. Наблюдается при геморрагическом васкулите.

5. *Ангиоматозный тип* кровоточивости характеризуется отсутствием спонтанных и посттравматических кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку и другие ткани и органы, но весьма упорными кровотечениями 1–2 локализаций (носовые, реже – гематурия, легочные и желудочно-кишечные). Данный тип наблюдается при различных формах телеангиэктазии.

Геморрагический синдром может послужить причиной развития следующих синдромов:

- суставной синдром проявляется отечностью болезненного сустава и встречается при геморрагическом васкулите и гемофилии. В последнем случае суставной синдром обусловлен кровоизлиянием в суставы – гемартрозом, который возникает обычно в 3–6-летнем возрасте и рецидивирует;
- абдоминальный синдром в виде схваткообразных болей в животе, тошноты, иногда рвоты, картины острого живота наблюдается нередко при геморрагическом васкулите, гемофилии;
- почечный синдром проявляется гематурией, протеинурией, дизурическими явлениями и приступами почечной колики. Наблюдается при гемофилии (гематурия упорная), геморрагическом васкулите.

Гематологический синдром. В периферической крови тромбоцитопения. Удлинение времени кровотечения по Дьюку (в норме составляет 2–5 мин).

В ходе *диагностического поиска* при геморрагическом синдроме необходимы следующие мероприятия:

1. На основании симптоматики вследствие поражения органов определить давность его возникновения (врожденный/приобретенный).

2. Учет предшествующих и фоновых заболеваний, характерные для приобретенного геморрагического синдрома.

3. Определение типа кровоточивости: при гемофилии – гематомный тип, при тромбоцитопенической пурпуре – петехиально-пятнистый, при геморрагическом васкулите – васкулитно-пурпурный и т. д.

4. Определение формы геморрагического диатеза, стадии заболевания и наличия осложнений осуществляется на основании комплекса клинического и лабораторно-инструментального исследования

Геморрагический синдром, обусловленный патологией тромбоцитов, а именно, нарушением тромбоцитообразования или

тромбоцитопении, расстройств свертываемости крови и нарушений сосудистой системы, лежит в основе заболеваний, именуемых геморрагическими диатезами.

Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитов: тромбоцитопении и тромбоцитопатии

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется следующими их функциями:

1) *ангиотрофической* – способностью поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям, непроницаемость по отношению к эритроцитам;

2) *участие в поддержании тонуса сосудов* – способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем высвобождения вазоактивных веществ;

3) *адгезивная* – способностью накапливать и секретировать вещества, стимулирующие закупоривать поврежденные сосуды путем образования первичной тромбоцитарной пробки – тромба;

4) участием в свертывании крови.

Снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопении) в зависимости от причины, их вызывающей, делятся на:

1) тромбоцитопении вследствие нарушенного воспроизводства тромбоцитов (снижение продукции мегакариоцитов либо неспособность их продуцировать тромбоциты), возможной причиной которых могут быть – воздействие радиации, иммунодепрессивное действие медикаментов и химических веществ, злокачественные новообразования, заболевание системы крови, авитаминоз и др.;

2) тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения тромбоцитов аутоиммунного, иммунного и неиммунного генеза, повышенного потребления тромбоцитов (при тромбозах, ДВС-синдроме).

Тромбоцитопеническая пурпура (идиопатическая, приобретенная) – сборная группа заболеваний, объединяемая по принципу единого патогенеза тромбоцитопении; укорочения жизни тромбоцитов, вызванного наличием антител к тромбоцитам или иным механизмом их лизиса.

Различают аутоиммунную и гаптенную иммунную тромбоцитопению. В свою очередь, аутоиммунная тромбоцитопения может быть как идиопатической, первичной, так и вторичной. В происхождении иммунных форм тромбоцитопении ведущее значение имеют медикаменты и инфекции. Примером аутоиммунной тромбоцитопении служит болезнь Верльгоффа.

Клиническая картина: характерны синяки и геморрагии различной величины и формы на коже, появлению которых способствуют ушибы. Спонтанно возникающие кровотечения из носа, десен, матки, иногда из почек, ЖКТ. Спленомегалия отсутствует.

Основными критериями тромбоцитопенической пурпуры являются:

- тромбоцитопения в анализах периферической крови;
- удлинение времени кровотечения по Дьюку;
- ретракция кровяного сгустка уменьшена;
- свертываемость крови нормальная.;
- положительные пробы на ломкость капилляров;
- повышенное или нормальное содержание мегакариоцитов в костном мозге.

Заболевание осложняется хронической железодефицитной анемией различной тяжести.

Тромбоцитопатии – заболевания, в основе которых лежит врожденная (чаще всего, наследственная) или приобретенная качественная неполноценность тромбоцитов. При ряде тромбоцитопатий возможна непостоянная вторичная тромбоцитопения (обычно умеренная), обусловленная укорочением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов.

Тромбастения (болезнь Гланцмана) – наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному или неполному рецессивному типу, поражающее лиц обоего пола.

Патогенез: первичный дефект коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при сохранении реакции освобождения из тромбоцитов пластиночных компонентов: серотонина, АДФ, факторов III и IV и др. при воздействии коллагеном.

Дизагрегационные тромбоцитопатии – нарушение одной или нескольких агрегационных функций тромбоцитов. В группу

включают формы с нарушением реакции освобождения тромбоцитарных факторов и без него, а также с нарушением накопления в этих клетках АТФ, АДФ и серотонина.

Патогенез: наследственно обусловленное или приобретенное снижение всех или отдельных адгезивно-агрегационных свойств. Свойством провоцировать скрытую дисфункцию тромбоцитов или вызывать ее обладает ряд ЛС: ацетилсалициловая кислота, бутадион (фенилбутазон), индометацин (метиндол) и др. Дисфункции тромбоцитов развиваются при различных гемобластозах, при симптоматических парапротеинемиях, сопутствующих ревматоидному артриту, СКВ, циррозу печени и др. Кроме того, приобретенные тромбоцитопатии развиваются при уремии, массивных гемотрансфузиях, гипотиреозе, токсических воздействиях.

Гематологический синдром. Время кровотечения при тяжелых формах некоторых тромбоцитопатий удлиняется. Ретенция (адгезивность) тромбоцитов (в норме составляет 20–55 %) уменьшается вплоть до 0 при ряде врожденных тромбоцитопатий. При тромбастении Гланцмана агрегация тромбоцитов не наступает, ретракция сгустка крови отсутствует. Присутствует повышенная ломкость микрососудов.

Геморрагические диатезы, обусловленные патологией сосудов – вазопатии – это группа геморрагических диатезов, в основе которых лежит нарушение сосудистого фактора свертывания.

Стенки сосудов в силу своих анатомо-физиологических свойств – ригидности, эластичности, пластичности и др. – способны противостоять давлению крови и внешним травмирующим воздействиям и противостоять выходу эритроцитов из капилляров диапедезным путем (через механически не поврежденную стенку), препятствуя возникновению геморрагий. Эти свойства зависят от полноценности эндотелия и особенности строения субэндотелиального слоя – степени развития и качества коллагена, соотношения коллагеновых и эластических волокон, структуры базальной мембраны.

При повреждении стенки сосуда и оголении субэндотелия развивается выраженный локальный спазм (рефлекторный и свя-

занный с высвобождением БАВ: адреналина, норадреналина, серотонина и др.), а также активация свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза.

Заболевания, сопровождающиеся поражением сосудов (вазопатии), условно разделены на две группы:

1. Распространенное поражение сосудов: болезнь Шенлейн – Геноха (геморрагический васкулит, капилляротоксикоз), АГ, заболевания инфекционно-токсического генеза, нервно-сосудистые нарушения, гормональные нарушения (длительный прием гормонов, сахарный диабет и др.).

2. Заболевания с ограниченным поражением сосудов: геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю – Ослера – Вебера), гемангиомы, ангиоматоз сетчатки и др.

У детей может быть как идиопатическим, так и результатом действия известных антигенов (например, инфекционных агентов или ЛС, вызывающих аллергические реакции).

Геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха (капилляротоксикоз) – иммуноаллергическая вазопатия, обусловленная микротромбоваскулитом преимущественно сосудов кожи, крупных суставов, брюшной полости и почек. Это полиэтиологическое заболевание, в то же время несомненна связь с лекарственной аллергией (доказательством этого служат рецидивы после повторного приема лекарств: тиазидов, хинина, аспирина и т. д.), с введением вакцин, сывороток; с инфекционными и паразитарными агентами (развивается после перенесенной инфекции – ангина, грипп и т. п.), с пищевой идиосинক্রазией к молоку, яйцам, куриному мясу, злакам, землянике и т. п., с укусами насекомых, холодовой аллергией.

Основными критериями геморрагического васкулита являются:

1. У взрослых встречается реже (меньше 20 лет), чем у молодых лиц и детей.

2. Начало, как правило острое, внезапное; в 2/3 случаях отмечаются типичные кожные высыпания и суставной или абдоминальный синдром.

3. Клинические проявления:

- васкулитно-пурпурный тип кровоточивости;

- пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные высыпания на коже (не связанные с тромбоцитопенией), сопровождающиеся кожным зудом, с склонностью к слиянию их через несколько часов. Сливная пурпура и экхимозы могут привести к образованию геморрагических пузырей, после вскрытия которых остаются глубокие эрозии, язвы, особенно часто у взрослых. Характерен ортостатизм: у пациента при ходьбе и вертикальном положении в течение 1–2 минут возобновляются высыпания. Через несколько дней после появления высыпания бледнеют, нередко остаются пигментные пятна. Так как высыпания рецидивируют, то на коже имеются как старые, так и свежие высыпания (пестрый вид кожи) (рисунок 14);



Рисунок 14 – Пурпура Шелейна – Геноха

- высыпания, как правило, симметричны, чаще располагаются на разгибательной поверхности нижних и верхних конечностей, редко на туловище, слизистые оболочки практически не поражаются;
- суставной синдром у 2/3 больных: поражаются крупные суставы, характерна летучесть болей, костные изменения не наблюдаются, развивается периартикулярный отек;
- может быть кратковременная лихорадка;
- абдоминальный синдром (чаще у детей) развивается в связи с отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину и проявляется диффузным болевым син-

дромом, усиливающийся после приема пищи, может быть кишечное кровотечение;

- поражение почек проявляется мочевым синдромом, с преимущественной гематурией, может сопровождаться нефротическим синдромом и вторичной артериальной гипертензией;
- редкое поражение ЦНС вследствие васкулита головного мозга, сопровождающегося головной болью, головокружением, сменой настроения, преимущественно раздражительностью; возможна очаговая симптоматика.

Гематологический синдром: нормальное количество тромбоцитов, время свертывания крови и время кровотечения в норме. Определяется повышенная ломкость микрососудов.

Морфологическим критерием болезни является биопсия с картиной лейкоцитарной (гранулоцитарной) инфильтрации стенок артериол и венул с периваскулярным скоплением макрофагов, некрозом мелких сосудов и скопление тромбоцитов.

Дифференциальный диагноз. Заболевания, с которыми следует дифференцировать геморрагические васкулиты, – это патология первичного гемостаза (тромбоцитопатии, тромбоцитопении), характеризующиеся петехиальной сыпью и экхимозами на различных участках туловища и головы, возможны кровотечения: носовые, десневые, реже – почечные, из ЖКТ, маточные. Для последних в общем анализе крови характерна тромбоцитопения или нарушение показателей свертываемости.

Также дифференциальный диагноз проводится с рядом наследственных и приобретенных аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний, наиболее часто с СКВ, синдромом Стилла, узелковым периартериитом.

При наличии изолированного болевого синдрома дифференциальный диагноз, как правило, проводится с заболеваниями ЖКТ до проявления кожного или суставного синдрома.

Лечение проводится индивидуально в условиях стационара в зависимости от клинических проявлений заболевания и типа васкулита.

Геморрагические диатезы, обусловленные нарушениями коагуляционного гемостаза (коагулопатии)

Коагулопатии включают все формы патологии гемостаза, обусловленные нарушением синтеза, ингибированием или повышенным потреблением плазменных факторов свертывания крови или компонентов калликреин-кининовой системы, а также формы, связанные с избытком физиологических или патологических антикоагулянтов, с синдромом ДВС и активацией фибринолиза. Сюда же относятся состояния, связанные с передозировкой антикоагулянтов, фибринолитиков.

По происхождению коагулопатии делятся на:

- 1) *наследственные формы*, вызванные генетически обусловленным снижением или извращением синтеза плазменных факторов гемостаза (97 % гемофилии – дефицит VIII и IX факторов);
- 2) *приобретенные, симптоматические* – при паренхиматозных поражениях печени (нарушение синтеза факторов VII, II, X, IX), при появлении в крови антител – иммунных ингибиторов факторов свертывания (волчаночный антикоагулянт при СКВ, ревматоидный артрит), при применении ряда ЛС (антикоагулянты, фибринолитики) и др.

Плазменный гемостаз осуществляется по двум основным механизмам: внешнему и внутреннему. Конечным этапом плазменного гемостаза является образование фибрина из фибриногена (фактор I). Этот процесс проходит несколько стадий: вначале от молекулы фибриногена отщепляются фрагменты (продукты деградации фибриногена – ПДФ), и молекулы фибриногена склеиваются между собой в линейную последовательность (растворимые комплексы фибрин-мономеров – РКФМ). Затем линейные молекулы соединяются между собой, образуя сетчатую структуру (фибрин-полимерные комплексы). Затем под действием фактора XIII происходит уплотнение сетчатого сгустка и консолидация тромба.

Переход из фибриногена в фибрин осуществляется под действием тромбина (фактор IIa), образующегося из протромбина (фактор II). В свою очередь, этот процесс контролируется протромбиназой (фактор Xa). Протромбиназа активируется на фосфолипидной матрице (фактор 3 тромбоцитов) при участии ионов кальция и фактора V.

Активация протромбиназы происходит двумя путями: внешним и внутренним. При активации по внешнему пути в кровоток поступает тканевой тромбопластин, относящийся к фосфолипидам и образующийся в результате разрушения клеток. Соединяясь с фактором VII тканевой тромбопластин приводит к активации протромбиназы. Время, необходимое на образование фибрина при попадании в кровоток тканевого тромбопластина, составляет менее 15 секунд.

Внутренний путь активации более сложен. Фактор Хагемана (XII фактор) активируется при контакте с чужеродной поверхностью иммунными комплексами, адреналином и т. д. Активированный XII фактор запускает целый каскад активации, происходящий на фосфолипидных матрицах (фактор 3 тромбоцитов) с участием ионов кальция. В этом каскаде каждый активированный фактор приводит к активации следующего – XIIa – XI; XIa – IX; IXa – VIII. Конечным этапом этого каскада является активация протромбиназы. Внутренний путь активации занимает много времени – порядка 10–15 минут.

В обычных условиях свертывание крови происходит по обоим путям – небольшое количество тканевого тромбопластина, освободившегося из поврежденных клеток быстро запускает образование небольшого количества тромбина, адгезию и агрегацию тромбоцитов (тромбин активирует агрегацию), а через несколько минут происходит окончательная закупорка сосуда большим количеством фибрина, образовавшегося при активации по внутреннему пути.

Процесс свертывания регулируется системой антикоагулянтов. Среди них основное место занимает антитромбин III (АТ-III). Он относится к медленным антикоагулянтам, инактивирующим все активированные факторы свертывания (включая тромбин) после того, как они выполнили свою роль активатора фактора, лежащего ниже в каскаде свертывания. АТ-III «отслеживает», чтобы в крови не оставались активированные факторы свертывания. АТ-III образует с гепарином комплекс АТ-III-гепарин, который становится быстрым антикоагулянтом: этот комплекс препятствует активации нижележащих факторов и останавливает

процесс свертывания. Гепарин в отсутствие АТ-III не оказывает антикоагулянтного действия.

Другими важными антикоагулянтами являются протеин С и протеин S, действующие аналогично АТ-III, но оказывающие влияние не на все активированные факторы. В процессе свертывания крови АТ-III «расходуется» очень быстро: на инактивацию всех факторов, образовавшихся в результате активации одной молекулы XII фактора, требуется пять молекул АТ-III. Протеин С и S расходуются в процессе свертывания медленнее.

Во время свертывания крови образуются патологические антитромбины – РКФМ и ПДФ. Эта реакция призвана остановить нарастающее свертывание крови, однако при некоторых условиях количество этих продуктов паракоагуляции может стать настолько большим, что кровь перестанет сворачиваться – наступит состояние гипокоагуляции.

Активация фибринолитической системы происходит аналогично системе свертывания крови: по внешнему пути (тканевой активатор плазминогена – ТАП) и по внутреннему (XII – фактор Хагемана). Плазминоген переходит в плазмин, последний начинает лизировать фибрин с образованием ПДФ. Система фибринолиза так же быстро истощается при массивном свертывании крови, как и система АТ-III. Одновременно существует и система ингибции фибринолиза – антиплазминов. Важнейшими являются а2-антиплазмин и ингибитор тканевого активатора плазминогена.

Гемофилия – заболевание, связанное с наследственной недостаточностью плазменных факторов свертывания (при гемофилии А – недостаток VIII фактора, антигемофилического глобулина; при гемофилии В отсутствует IX фактор, при гемофилии С – фактор XI, при гемофилии D – фактор XII).

Клинические проявления: болят лица мужского пола.

- гематомный тип кровоточивости с детства (длительное кровотечение из пупочной ранки, подкожные, межмышечные, внутрисуставные гематомы, кровотечения после травм, операций, при смене молочных зубов, желудочно-кишечные, почечные и носовые кровотечения);

- суставной синдром – частые кровоизлияния в суставы вызывают хронические артрозы с нарушением функции суставов.

Гематологический синдром: время свертывания удлинено, время кровотечения и количество тромбоцитов в норме. Пробы на ломкость капилляров отрицательные (таблица 7).

Дифференциальный диагноз.

Таблица 7 – Основные отличия при геморрагическом синдроме

Признак	Нарушение тромбоцитарного звена (тромбоцитопеническая пурпура)	Нарушение плазменного звена (гемофилии)	Вазопатии (геморрагический васкулит)
Наследственность	Отсутствует	Имеется	Отсутствует
Характеристика геморрагий	Петехии, носовые маточные кровотечения	Большие гематомы, гемартрозы	Почечные кровоизлияния, петехии
Время кровотечения	Удлинено	Норма	Норма
Время свертывания	Норма	Удлинено	Норма
Количество тромбоцитов	Снижено	Норма	Норма
Симптом «жгута», «щипка»	Положительный	Отрицательный	Непостоянный

ГЕМОБЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Синдром гемобластозов, или лейкемической пролиферации, включает неукротимую пролиферацию клеток кроветворной системы в костном мозге и вне его.

Основные причины. Развитию гемобластозов способствуют канцерогенные агенты, которые по происхождению делят на три группы:

1. Химические канцерогены. Из известных более 1500 органических и неорганических химических соединений, большинство сами по себе не вызывают развитие гемобластозов – проканцерогены, в организме подвергаются физико-химическим превращениям, в результате становятся истинными. Конечными канцерогенными, вызывающими изменения в геноме нормальной клетки, которые последние образуются под влиянием ЛС (цитостатики, бутадиион, левомецетин и др.). Частота лейкозов через 2–10 лет после их применения достигает 5–15 %.

2. Физические канцерогены: ионизирующая радиация, при работе с рентгеновскими установками. Как правило, после эпизода или курса облучения, лейкоз развивается в течение 5–10 лет.

3. Биологические канцерогенные агенты (онкогенные вирусы): вирус Эпштейна – Барра, вирус Т-клеточного лейкоза человека типа I, ретровирусы, аденовирусы, способные встраиваться в геном кроветворных клеток и вызывать их опухолевую трансформацию.

Факторы риска:

- 1) генетическая предрасположенность к онкогенезу;
- 2) сниженная активность механизмов противоопухолевой защиты организма.

Патогенез. Угнетение нормального кроветворения и в первую очередь ростка, послужившего источником опухолевого роста, вследствие мутации в одной клетке, ставшей источником гемобластозного клона – результат изменений в ее генетической программе. Гемобластозы – опухоли из кроветворной ткани. Различают костномозговые и экстрамедуллярные гемобластозы.

Гемобластозы с первичным опухолевым поражением костного мозга называются лейкозы.

Гематосаркомы (лимфоцитомы, лимфосаркомы, миелобластная саркома, эритробластная саркома) – формы с первичным местным опухолевым ростом вне костного мозга.

Клиническая симптоматика при синдроме гемобластозов сопровождается развитием ряда следующих общих синдромов, знание которых облегчает заподозрить предварительный диагноз врачом общей практики.

Клинические проявления: жалобы и симптомы, выявляемые при объективном обследовании, зависят от локализации органических поражений (локализации опухолевой пролиферации), а именно:

- появление опухолевых образований в области шеи, подмышечных, паховых и других областях;
- боли в правом и левом подреберьях являются следствием возникновения в печени и селезенке экстрамедуллярных очагов кроветворения;
- оссалгии – боли в костях (голенях, ребрах грудине, тазовом кольце) возникают вследствие опухолевого роста костномозговых клеток;
- головные боли могут быть проявлением менингеального синдрома, вызванного поражением оболочек мозга при нейрорлейкемии;
- одышка может быть проявлением лейкозного пневмонита, который развивается в результате инфильтрации бластными клетками межальвеолярных перегородок или образования перибронхиальных муфт; также может быть обусловлена сдавлением дыхательных путей увеличенными лимфоузлами, скоплением жидкости в плевральной полости при лейкоэмической инфильтрации плевры;
- сердцебиение – возникает в результате лейкоэмической инфильтрации миокарда, отложений параамилоидных масс;
- потеря аппетита, похудание, диспепсические расстройства обусловлены нарушением переваривания и всасывания пищи в результате инфильтрации кишечной стенки опухолевыми клетками;

- умеренный кожный зуд в области увеличенных лимфатических узлов, вызванный продуктами распада клеток крови.

Из анамнеза заболевания: быстрое развитие заболевания характерно для острых лейкозов, медленное развитие заболевания характерно для хронических лейкозов.

Объективное обследование. Знание особенностей поражения органов и систем при синдроме гемобластозов позволит провести дифференциальный диагноз и своевременно направить на консультацию к специалисту-гематологу. Крайне тяжелое бессознательное состояние наблюдается в терминальных стадиях лейкозов.

Изменения кожи и ее дериватов. Бледность кожных покровов с желтушным оттенком – при острых лейкозах. Покраснение кожных покровов возникает при эритремии из-за увеличения массы циркулирующих эритроцитов и замедления тока крови. Гиперемия кожи кистей рук бывает с синюшным оттенком. При инфильтрации дермы бластными клетками образуются внутрикожные и подкожные узлы – лейкемиды. Обычно они носят множественный характер, по консистенции они плотные или мягкие; часто приподнимаются над поверхностью кожи, имеют светло-коричневую или розовую окраску. Плотные лейкемиды кожи в ряде случаев не сопровождаются изменением ее окраски.

Следы расчесов у больных лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями свидетельствуют о наличии кожного зуда. Следы расчесов могут обнаруживаться на местах увеличенных лимфоузлов либо по всему телу. Выраженный зуд кожи локального или генерализованного характера является следствием гистаминемии и накопления в крови продуктов распада опухолевых клеток.

При осмотре ротовой полости обнаруживается лейкемическая инфильтрация десен: десны гиперемированы, с ярко-красными участками, кровоточат, нависают над зубами, распад в области лейкемических инфильтратов. Часто при острых лейкозах возникает некротически-язвенная ангина. При эритремии наблюдается багрово-красная окраска слизистых оболочек с легким цианозом.

Лимфатические узлы. Поражение лимфоузлов характеризуется появлением плотноватых, плотно-эластических увеличен-

ных узлов на шее, надключичных и др. В начале процесс может быть односторонним, локализоваться в одном узле, затем увеличиваются соседние лимфоузлы, появляется группа симметричных узлов с другой стороны. Обычно они безболезненны. Особенности их характеристик:

- увеличенные, подвижные, плотно-эластичные, не спаянные с кожей, как правило, безболезненные лимфоузлы выявляются при лимфогранулематозе;
- увеличенные, объединенные в пакеты, не спаянные друг с другом и с соседними органами, тестоватой консистенции, реже плотные, несколько болезненные лимфоузлы имеют место при хроническом лимфолейкозе;
- значительно увеличенные, плотные, обычно безболезненные лимфоузлы наблюдаются при остром лимфолейкозе.

Костная и суставная система. Чаще всего поражаются тела позвонков, ребра, грудина, тазовые кости, проксимальные отделы трубчатых костей (плечо, бедро). Физикальное обследование выявляет болезненность при поколачивании, припухлость (при поражении поверхностно расположенных участков костей). Такая болезненность называется оссалгией и связана с изменением костного мозга и непосредственным поражением костей скелета. Оссалгия наблюдается при острых лейкозах, хроническом миелолейкозе, лимфогранулематозе, эритремии. При прогрессировании процесса появляются симптомы, связанные с развитием осложнений (компрессионные и патологические переломы).

При осмотре суставов можно выявить их отечность, болезненность, ограничение движений, деформацию, обусловленные развитием артрита (вторичная подагра).

Дыхательная система. При обследовании грудной клетки при лейкозах можно выявить оссалгии при надавливании и поколачивании по ребрам, грудины. Лейкозный пневмонит характеризуется проявлением сухого кашля, часто повышением температуры тела, одышкой, могут выслушиваться сухие, влажные хрипы (синдром уплотнения легочной ткани). Нередко лейкозный пневмонит сочетается с бактериальной пневмонией.

Синдром обтурационного ателектаза может встречаться при лейкозах, лимфогранулематозе вследствие давления на бронхиальную стенку сильно увеличенных внутригрудных лимфоузлов. Сдавление нижних отделов легких резко увеличенными селезенкой и печенью при хронических миело- и лимфолейкозах, лимфогранулематозе нередко приводит к развитию компрессионного ателектаза. В ряде случаев наблюдаются выпотные плевриты геморрагического характера.

Сердечно-сосудистая система. При хронических лейкозах изменения со стороны ССС наступают, как правило, только в случаях развития выраженной анемии. При этом можно выявить равномерное небольшое увеличение площади сердечной тупости, глухость сердечных тонов, систолический шум на верхушке, легочном стволе, шум волчка над яремной веной, учащение сердечного ритма, часто наблюдается падение систолического и диастолического давления.

При эритремии часто встречается выраженная АГ и сопутствующая ей гипертрофия левого желудочка.

Острые лейкозы сопровождаются симптоматикой поражения ССС, свойственной тяжелым интоксикациям.

Лейкемическая инфильтрация миокарда характеризуется появлением сердечной недостаточности, которой предшествует глухость сердечных тонов, снижение вольтажа ЭКГ и отрицательный зубец Т.

Органы брюшной полости. ЖКТ, как правило, страдает вторично в связи со сдавлением или прорастанием из пораженных лимфоузлов. Возможны жалобы на боли в животе, тошноту, рвоту, поносы, вздутие живота. При обследовании выявляется болезненность, может быть напряжение мышц брюшной стенки.

Печень. При осмотре живота при пальпации и перкуссии печени можно выявить ее увеличение. Заметить выбухание передней брюшной стенки в правом подреберье вследствие гепатомегалии. Увеличение печени при лейкозах объясняется метаплазией.

В некоторых случаях лимфогранулематоза процесс первоначально изолированно поражает печень.

Селезенка. Увеличение селезенки при осмотре передней брюшной стенки может быть выявлено при хронических миелоцитарных лейкозах, эритремии, реже и в меньшей степени – при острых лейкозах. При хронических миелолейкозах селезенка резко увеличена, плотная, безболезненная. При острых лейкозах увеличение селезенки не так значительно, она мягкая, чувствительная при пальпации.

Мочеполовая система. В почках могут быть отдельные очаги опухолевого роста или диффузная инфильтрация, приводящая к почечной недостаточности, вплоть до анурии; процесс двусторонний.

Возможно поражение яичек – уплотнение и увеличение в размерах; быстрое увеличение – диагностический признак острого лейкоза.

Нервная система. При поражении ЦНС, а именно, оболочек мозга, развивается менингеальный синдром, который обеспечивает жалобы на головную боль, тошноту, рвоту. При обследовании выявляются ригидность затылочных мышц, нарушение функций черепно-мозговых нервов (глазодвигательного, слухового, зрительного).

Периферическая НС поражается и проявляется разнообразно: боли, парестезии, нарушение чувствительности, парезы конечностей с атрофией мышц, изменение сухожильных рефлексов обуславливается как основной причиной болезни, так и возможным в результате их сдавления увеличенными лимфоузлами.

Возможна и инфильтрация вещества спинного мозга, проявляющаяся парапарезом ног с проводниковыми нарушениями чувствительности и тазовыми расстройствами.

Гематологический синдром различный в зависимости от различной степени зрелости (бластных, созревающих):

- лейкоэмический (количество лейкоцитов превышает $30-50 \times 10^9/\text{л}$, большое количество бластных клеток);
- сублейкемический (общее количество лейкоцитов выше нормы, большое количество бластных клеток);
- лейкопенический (общее количество лейкоцитов ниже нормы, небольшое количество бластных клеток);

- алейкемический вариант (количество лейкоцитов в пределах нормы, отсутствие бластных клеток); атипичные клетки – бластные и молодые формы – находят лишь в ткани костного мозга; появление в периферической крови молодых клеток крови – бластов (лимфобластов, миелобластов и др.) характерно для острых лейкозов, бластного криза при хроническом лейкозе.

Лейкемический «провал» (*hiatus leukaemicus*; лейкемические «ворота», или лейкемическое «зияние»). Выявляется этот феномен при остром миелобластном лейкозе и характеризуется наличием в периферической крови бластных, молодых и зрелых форм лейкозных клеток при отсутствии («провал») одной или нескольких переходных форм (наблюдается при острых лейкозах);

- увеличение количества зрелых клеток крови характерно для хронических лейкозов;
- в лейкоцитарной формуле сдвиг влево до промиелоцитов наблюдается при хроническом миелолейкозе, для которого также будет характерна эозинофильно-базофильная ассоциация;
- резкое увеличение числа лимфоцитов (норма 18–40 %), большое количество клеток Боткина – Гумпрехта свойственно хроническому лимфолейкозу;
- повышение содержания эритроцитов крови (более $6 \times 10^{12}/л$) и Hb (более 180 г/л), увеличение количества тромбоцитов (более $400 \times 10^9/л$) наблюдается при эритремии;
- наличие плазматических клеток в периферической крови, гиперпротеинемии, гипергаммаглобулинемии, в моче определение белка Бенс – Джонса при миеломной болезни (плазмоцитоме);

Анемический синдром, сопровождающий большинство лейкозов, степень интенсивно нарастает при острых формах лейкозов. При хронических лейкозах анемия прогрессирует медленно. Причины развития анемии:

а) подавление пролиферации клеток нелейкозного-эритропоэтического «ростка» гемопоза лейкозными клетками (в частности, их метаболитами), а также интенсивным потреблением лейкозными клетками субстратов обмена веществ;

б) торможение деления нормальных стволовых клеток, в том числе дифференцирующихся в эритроциты;

Тромбоцитопения и эритропения обуславливают снижение свертываемости крови в результате вытеснения опухолевыми клетками мегакариоцитарного ростков кроветворения (является косвенным признаком); а также в связи с тем, тромбоциты и эритроциты содержат большинство факторов свертывания.

Геморрагический синдром, характеризующийся кровоизлияниями и частыми кровотечениями, в том числе в полости тела и полые органы (желудок, кишечник, пищевод, мочевого пузыря и др.). Причина – снижение свертываемости крови, а также «рыхление» стенок сосудов в связи с образованием в них метастазов (гематосарком). Это биохимический атипизм проявляется в следующем:

а) прекращается синтез в лейкозных клетках отдельных ферментов или, напротив, образуются новые, ранее отсутствовавшие в этих клетках, ферменты. Например, нарастание степени «малигнизации» миелолейкоза сопровождается утратой опухолевыми клетками маркерных ферментов: кислой фосфатазы, миелопероксидазы;

б) развиваются пара- и диспротеинемии. Парпротеинемия характеризуется появлением в крови иммуноглобулинов, синтезируемых атипичными В-лимфоцитами, которые отличаются от нормальных по биохимическому составу. Примером могут быть аномальные моноклоновые иммуноглобулины: свободные легкие цепи (белок Бенс – Джонса); «полумолекулы» иммуноглобулинов, состоящие из отдельных белковых цепей без дисульфидных связей. В основе дис- и парпротеинемий лежит изменение генетической информации в атипичных лимфоцитах (экспрессия ранее «молчавших» или подавление «активированных» генов).

Синдром опухолевой интоксикации обусловлен интоксикацией организма резорбированными продуктами распада клеток и проявляется следующими симптомами:

- лихорадка – частый признак лейкоза, развивается вследствие пирогенного действия продуктов распада форменных элементов крови. Субфебрильная лихорадка наблю-

дается при миелолейкозе, лимфолейкозе, волнообразное повышение температуры до 38 °С характерно для лимфогранулематоза;

- слабость, утомляемость, потливость, прогрессирующее снижение веса обусловлены постепенно нарастающей интоксикацией, вызванной большим распадом в организме лейкозных клеток;
- лабораторно эти проявления сопровождаются увеличением СОЭ и диспротеинемией.

Синдром иммунной недостаточности развивается вследствие нарушения одного или нескольких звеньев иммунной защиты организма и характеризуются следующим:

- снижением количества или угнетением функции Т-лимфоцитов;
- снижением количества или угнетения функции В-лимфоцитов (недостаточности антител, гипоиммуноглобулинемия);
- сочетанием обоих механизмов иммунитета как клеточного, так и гуморального: комбинированный иммунодефицитный синдром;
- нарушением фагоцитоза;
- нарушением системы комплемента.

Синдром иммунной недостаточности может быть обусловлен первичным иммунодефицитом в результате нарушения практически любой стадии дифференцировки клеток иммунной системы. Вторичный иммунодефицит может развиваться и как следствие недостаточности питания, лимфопролиферативных заболеваний, вирусных инфекций, рентгеновского облучения, воздействия цитотоксических лекарственных препаратов, таким образом, развиваться с самого начала развития гемобластоза. Иммунная недостаточность – одно из самых частых последствий злокачественного роста лимфоидной ткани.

Основные клинические проявления синдрома иммунной недостаточности:

- язвенно-некротическая ангина характеризуется кратерообразным изъязвлением миндалин, которые покрыты грязно-зеленым некротическим налетом, при этом отме-

чается боль при глотании, гнилостный запах изо рта, увеличение подчелюстных лимфоузлов. Некроз может быть по дужкам мягкого неба, язычку. При бактериоскопическом исследовании налета обнаруживается в большом количестве фузоспириллезная флора;

- недостаточность системы комплемента, фагоцитов или В-клеток приводит к присоединению вторичных бактериальных инфекций;
- недостаточность Т-клеток обуславливает повышенную чувствительность организма к вирусам и грибам, с соответствующими проявлениями;
- лимфопролиферативные заболевания, такие как хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, сопровождаются различной степени гипогаммаглобулинемией и нарушением реакций гуморального иммунитета. Для этих форм гемобластозов характерны осложнения гнойными инфекциями, особенно стафилококковой этиологии (чаще это заболевания дыхательной системы и мочеполовых путей);
- при развитии лимфогранулематоза имеет место недостаточность клеточного иммунитета и вследствие этого чувствительность к туберкулезным микобактериям, вирусам опоясывающего лишая и др.;
- снижение в крови содержания лимфоцитов, числа Т- и В-лимфоцитов;
- снижение фагоцитарной активности лейкоцитов крови;
- снижение в крови содержания иммуноглобулинов.

Пункционное исследование костного мозга позволяет поставить окончательный диагноз в специализированном гематологическом отделении.

Гемобластозы

Гемобластозы – это заболевания, характеризующиеся опухолевым разрастанием в органах кроветворения патологически измененных клеток крови. По ВОЗ (2008, модификация апрель 2016) гемобластозы – это опухоли, которые делятся на *лимфоидные* и *миелоидные*.

Долгое время в качестве синонима термина «лейкоз» использовался термин «лейкемия» – «белокровие», предложенный Р. Вирховым. Сейчас от него отказались в связи с тем, что к лейкозам относятся (помимо опухолей, поражающих лейкопоэтический росток) также новообразования из эритро- и мегакариопоэтических ростков кроветворной ткани. Кроме того, термин «лейкемия» подразумевает и увеличение числа лейкоцитов в крови, что при лейкозах наблюдается не всегда. Уровень заболеваемости лейкозами в разных странах колеблется от 3 до 10 человек на 100 тыс. населения. При этом мужчины болеют различными формами лейкоза в 1,5 раза чаще, чем женщины. Максимальный уровень заболеваемости хроническими лейкозами отмечается у людей старше 40–50 лет, а острыми – в возрасте до 10–18 лет.

Характерные признаки гемобластозов:

- прогрессирующая клеточная гиперплазия в органах кроветворения;
- замещение нормальных клеток кроветворных органов опухолевыми;
- появление патологических очагов кроветворения в различных органах.

В педиатрической популяции новообразования, возникающие из гемопоэтических клеток, составляют более 1/3 всех опухолей и являются основной причиной смерти среди всех болезней системы крови у детей.

Лейкозы – опухоли из кроветворных клеток с первичной локализацией в костном мозге. Наблюдается раннее метастазирование опухолевых клеток с «выселением» патологических клеток в периферическую кровь и поражением других органов и тканей. Поступление лейкозных (опухолевых) клеток в кровь вызывает характерную гематологическую и клиническую симптоматику (некротически-язвенная ангина, геморрагии, спленомегалия, увеличение лимфатических узлов и др.).

Все лейкозы делят на острые и хронические на основании морфологических особенностей опухолевых клеток: при острых лейкозах – это так называемые бластные клетки, при хронических – созревающие и зрелые клетки. Среди острых лейкозов

наиболее часто встречаются миелобластный (в 60 % случаев) и лимфобластный (в 25–30 % случаев), среди хронических – миелолейкоз, лимфолейкоз, эритропения.

Злокачественные лимфомы (гематосаркомы) – опухоли также происходят из кроветворных клеток, но находятся вне костного мозга. Кроме того, гематосаркомы, в отличие от лейкозов, характеризуются местным, локальным ростом. Их клетки не распространяются по системе кроветворения (до этапа метастазирования). Метастазирование наблюдается в поздние стадии болезни. Однако лейкозы и гематосаркомы могут «переходить» друг в друга: метастазирование лейкозных клеток за пределы костного мозга (в лимфоузлы, селезенку, миндалины) приводит к развитию гематосарком, и наоборот – попадание клеток гематосарком в костный мозг обуславливает развитие лейкоза.

К числу основных проявлений опухолевой прогрессии гемобластозов относят следующие:

- 1) трансформацию гемобластозов из моноклоновых в поликлоновые;
- 2) переход лейкозов от алейкемической формы к лейкоемической;
- 3) метастазирование гематосарком в костный мозг – их «лейкемизация»;
- 4) метастазирование лейкозных клеток во внекостно-мозговую гемопоэтическую ткань, а также вне органов гемопоэза;
- 5) угнетение нормальных ростков кроветворной ткани с развитием анемии, тромбоцитопении;
- 6) снижение числа относительно дифференцированных опухолевых клеток и увеличение бластных их форм;
- 7) утрату ферментной специфичности лейкозных клеток;
- 8) нарастание признаков клеточного атипизма;
- 9) формирование устойчивости к воздействию противоопухолевых агентов. Процесс опухолевой прогрессии является основой формирования атипизма роста, обмена, функции и структуры гемобластозов.

Атипизм роста. В костном мозге при лейкозах обнаруживают клетки, относящиеся к двум качественно разным типам гемопоэ-

за: нормальному и лейкозному. Кроме того, выявляются признаки патологического «омоложения» состава гемопоэтических клеток. Это отражает процесс диффузного увеличения числа делящихся лейкозных костномозговых клеток, в основном I–III классов, сопровождающегося нарастанием количества атипичных бластных и молодых клеток гемопоэтической ткани.

По морфологическим особенностям опухолевых клеток выделяют наиболее часто встречающиеся – лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы (В-клеточные, Т-клеточные, периферические лимфомы) и др. более редкие. И.Н. Бокарев и В.С. Смоленский (1998) объединяют все опухоли кроветворной системы одним понятием – «лейкозы», подчеркивая этим единую неопластическую природу этих заболеваний.

Для лейкозов наиболее характерны следующие клинические признаки:

- *пролиферативные синдромы* – гиперплазия кроветворной ткани (увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени) и возникновение очагов экстрамедуллярного (внекостномозгового) кроветворения (кожные инфильтраты, оссалгии, чувствительность при поколачивании костей и др.);
- *анемический синдром*, развивающийся за счет метаплазии костного мозга и угнетения эритроцитарного ростка кроветворения, а в некоторых случаях за счет гемолиза эритроцитов;
- *геморрагический синдром*, также за счет метаплазии костного мозга и вытеснения мегакариоцитарного ростка;
- *снижение иммунологической резистентности организма* (инфекционно-септические и язвенно-некротические процессы в легких, почках, миндалинах и других органах).

Решающим в диагностике конкретной формы лейкоза является анализ периферической крови, результаты стеральной пункции или трепанобиопсии, а также определение особенностей пролиферативных синдромов.

Для *миелопролиферативного синдрома* характерны:

- а) спленомегалия и, реже, увеличение печени;

б) оссалгии: болезненность и чувствительность при поколачивании костей;

в) относительно редкое увеличение лимфатических узлов.

К числу наиболее распространенных миелопролиферативных заболеваний относят острый и хронический миелолейкоз, эритремию (полицитемию).

Типичными проявлениями *лимфопролиферативного синдрома* являются:

а) преимущественное увеличение лимфатических узлов (безболезненных, тестовато-эластичной консистенции, не спаивающихся между собой, подвижных);

б) отсутствие или умеренное увеличение селезенки и печени;

в) частые поражения кожи (кожные инфильтраты, экзема, псориаз, опоясывающий лишай и др.).

К опухолевым заболеваниям крови, протекающим с лимфопролиферативным синдромом, относят: хронический лимфолейкоз, миеломную болезнь (генерализованную плазмцитому, множественную миелому), макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и др.).

Острый миелобластный лейкоз характеризуется резкой пролиферацией миелоидного ростка кроветворения и почти полным отсутствием дифференцировки клеток этого роста. В результате в периферическую кровь выбрасывается большое количество бластных элементов, которые присутствуют в крови вместе со зрелыми клетками миелоидного ростка кроветворения.

Острый миелобластный лейкоз – наиболее частая форма ОЛ у взрослых. В начале заболевания печень и селезенка обычно нормальных размеров, лимфатические узлы не увеличены, вместе с тем нередко глубокая гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения. При остром миелобластном лейкозе появляется характерный гематологический признак – лейкоэмическое зияние, или «провал»: в периферической крови присутствуют бластные формы и (в небольшом количестве) зрелые клетки и полностью отсутствуют переходные формы. Нередко выражена интоксикация, повышена температура тела. Бластные клетки имеют структурные ядра с нежной сетью хроматина, нередко несколько мелких нуклеол;

цитоплазма бластных клеток содержит аурофильную зернистость или тельца Ауэра и дает положительную реакцию на пероксидазу и липиды, диффузно окрашивается при ШИК-реакции.

Таким образом, при исследовании периферической крови у таких больных выявляется следующий *гематологический синдром*:

- увеличение числа лейкоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$, хотя нередко встречаются и лейкопенические формы острого лейкоза;
- появление в крови большого количества бластных клеток (миелобластов);
- уменьшение числа зрелых клеток миелоидного роста при отсутствии переходных форм (*hiatus leucemicus*);
- анемия, чаще нормохромного (нормоцитарного) характера;
- тромбоцитопения.

Острый лимфобластный лейкоз – характеризуется продукцией незрелых В- или Т-лимфобластов, которые в дальнейшем не дифференцируются до зрелых лимфоидных потомков. Длительность течения ОЛ обычно до 2–8 месяцев (при успешном лечении ремиссия > 5–10 лет).

Чаще встречается в детском (80 %) и юношеском возрасте, у взрослых – в 20 % случаев.

Клинические проявления вызваны несколькими факторами – интоксикацией организма, инфильтрацией органов лейкозными клетками, развитием инфекций, геморрагическим синдромом, развитием анемии. При морфологическом исследовании ликвора, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в 5–20 % при ОЛЛ наблюдается поражение центральной нервной системы (нейролейкоз). Для 50 % больных характерны клинические симптомы менингита или состояния, обусловленные как повышенным внутричерепным давлением (головная боль, тошнота, рвота, сонливость), так и поражением нейронов 2, 3, 4, 6, 7, 8 пар черепно-мозговых нервов. В результате нарушения кровообращения, лейкоцитарной инфильтрации органов и тканей, анемического синдрома, инфекционных осложнений возможно нарушение работы различных органов, в связи с чем могут возникать респираторные расстройства, нарушение функции сердца, почек, ЖКТ. У мужчин могут поражаться тестикулы.

Как правило, с самого начала острый лимфобластный лейкоз протекает с лимфаденопатией, увеличением селезенки, оссалгиями. В крови вначале может отмечаться лишь умеренная нормохромная анемия, лейкопения, но в костном мозге – тотальный бластоз.

Синдром лейкемической пролиферации является ведущим:

а) количество лейкоцитов может быть низким и нормальным (в начальном периоде заболевания) или значительно увеличенным (до $100 \times 10^9/\text{л}$ – $200 \times 10^9/\text{л}$); эозинофилы и базофилы отсутствуют;

б) появление в периферической крови бластов (лимфобластов – при остром лимфобластном лейкозе, миелобластов – при остром миелобластном лейкозе), количество незрелых форм может достигать 99 %;

в) для ОЛЛ характерны *метаболические* и *электролитные нарушения* – гиперкалиемия (в результате повышенного распада клеток гемобластоза и/или при нарушении функций почек), гипер- или гипокальциемия с гиперфосфатемией, увеличение в крови уровня лактатдегидрогеназы, лактатацидоз;

г) лейкемический провал в периферической крови;

д) в костном мозге – бластные клетки (при наличии 30–40 % бластных клеток диагноз ОЛ считается подтвержденным) имеют округлое ядро с нежной сетью хроматина и 1–2 нуклеолами, беззернистую узкую цитоплазму. При ШИК-реакции в цитоплазме выявляются глыбки гликогена, сосредоточенные в виде ожерелья вокруг ядра.

Гиперпластический синдром: гепатоспленомегалия и лимфаденопатия – обычные признаки при остром лимфобластном лейкозе, реже встречаются при остром миелобластном лейкозе. Могут присутствовать следующие синдромы:

- синдром опухолевой интоксикации;
- анемический синдром;
- геморрагический синдром;
- синдром иммунной недостаточности.

Лечение острых лейкозов. Лечение ОЛ осуществляется в специализированном гематологическом отделении. Основное

в лечении ОЛ – цитостатическая терапия, направленная на максимальное уничтожение опухолевых клеток. Современный этап химиотерапии отличается применением программ, составленных в зависимости от патоморфологических форм, особенностей течения заболевания. Эти программы позволили добиться ремиссии у 80–95 % детей и 60–80 % взрослых.

Необходима своевременная и адекватная антибактериальная терапия. Необходимо применять β -лактамы пенициллины, антибиотики широкого спектра действия с учетом чувствительности микрофлоры. Для восстановления иммунологической защиты применяются стимуляторы естественного иммунитета: продигозан, γ -глобулин, лизоцим, интерферон.

Лечение вирусных осложнений и грибковых поражений соответствует общим принципам лечения инфекций.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Хронический миелолейкоз – это злокачественная опухоль, возникающая из клеток-предшественников миелопоэза и характеризующаяся пролиферацией и снижением дифференцировки клеток миелоидного ростка кроветворения. В периферической крови при этом выявляются все переходные формы клеточных элементов: промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы.

Характерным признаком миелолейкоза является появление хромосомной аномалии в стволовых гемопоэтических клетках, так называемой филадельфийской (Ph) хромосомы. Последняя образуется в результате обмена небольшими фрагментами между 9-й и 22-й хромосомами. Небольшой участок 9-й хромосомы перемещается на 22-ю, а более крупный участок 22-й хромосомы присоединяется к 9-й. В итоге образуется укороченная 22-я хромосома, которая и получила название филадельфийской.

Заболевание встречается чаще в 20–45 лет. В течении болезни выделяют 3 стадии – хроническую, продвинутую (стадию акселерации) и острую (терминальную – бластный криз). Длительность течения, как правило, более 2–4 лет (при усиленном лечении – ремиссии > 15–20 лет).

Клинические проявления при хроническом миелолейкозе:

1. *Синдром лейкоемической пролиферации (гематологический синдром)*, как правило, является ведущим, проявления которого зависят от стадии заболевания:

- *хроническая стадия* – лейкоцитоз, в крови появляются незрелые гранулоциты: миелоциты, метамиелоциты, а иногда – промиелоциты и даже единичные бластные клетки. В периферической крови отсутствует признак лейкоемического «провала», но, как правило, наблюдается так называемая «эозинофильно-базофильная ассоциация», которая характеризуется одновременным существенным увеличением количества базофилов и эозинофилов в периферической крови. Это следствие того, что образуется большое количество атипичных бластных клеток и их

предшественников миелоцитарного «ростка» гемопозеза. Соответственно, из них созревает и большее количество зрелых форм лейкозных гранулоцитов (в том числе эозинофилов и базофилов, которые в норме обнаруживаются в небольшом количестве – эозинофильно-базофильная ассоциация).

Возможно увеличение числа базофилов до 5–10 % и нередко одновременно эозинофилов. В большинстве случаев число тромбоцитов увеличено, отмечается спленомегалия;

- *стадия акселерации* – содержание лейкоцитов увеличивается, развивается анемия;
- *терминальная стадия* (развитие бластного криза) – появление в крови и костном мозге бластных клеток, возникает тромбоцитопения.

Объективно – выраженные сплено- и гепатомегалия, нерезкое увеличение лимфатических узлов различных групп. Далее присоединяются следующие:

2. Синдром опухолевой интоксикации.
3. Анемический синдром.
4. Геморрагический синдром.

В целом при хроническом миелолейкозе выявляются следующие гематологические признаки:

- увеличение общего числа лейкоцитов (до $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ и более), хотя возможны сублейкемические и лейкопенические формы лейкоза;
- присутствие в периферической крови всех переходных форм клеточных элементов от миелобластов и промиелоцитов до сегментоядерных нейтрофилов (количество последних уменьшено);
- анемия нормохромного и нормоцитарного характера (обычно на поздних стадиях заболевания);
- тромбоцитопения (также на поздних стадиях заболевания).

При проведении хромосомного анализа – обнаружение филадельфийской хромосомы.

Лечение больных хроническим миелолейкозом. Трансплантация аллогенного костного мозга в настоящее время является

единственным методом, способным излечить больного ХМЛ. По мнению большинства исследователей, трансплантацию аллогенного костного мозга желательно проводить в ранней хронической фазе – в срок до 12 месяцев от момента установления диагноза.

Суть операции состоит в том, что пациенту подбирается совместимый по системе HLA (антигены лейкоцитов человека) донор. Как правило, это донор-родственник (чаще всего брат или сестра), однако все большее распространение получают трансплантации, выполняемые от неродственного донора. Согласно методике, у донора забирается костный мозг или выделяются периферические стволовые клетки. Затем производится трансплантация – внешне выглядит как внутривенная инфузия донорской (в случае аллогенной трансплантации) крови. Препятствовать выполнению операции могут такие обстоятельства, как возраст больных (старше 50 лет), наличие сопутствующей патологии, отсутствие гистосовместимого донора. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 50–60 %. Однако трансплантация сопровождается высокой смертностью, связанной с лечением – 20–30 %.

Препараты альфа-интерферона (ИФН) стали в настоящее время стандартной терапией для большинства пациентов, страдающих ХМЛ (роферон-А, реаферон, интрон-А, веллферон). Эти препараты более эффективны в ранней хронической фазе ХМЛ.

Химиотерапия традиционно продолжает занимать одно из важных мест в лечении ХМЛ.

Хронический лимфолейкоз – доброкачественная опухоль иммунокомпетентной системы, морфологический субстрат которой составляют зрелые лимфоциты с небольшой долей пролимфоцитов, обнаруживаемых преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. Поскольку патологический процесс развивается в лимфоидной ткани, выполняющей в организме основные функции иммунитета, в клинической картине и течении болезни наряду с симптомами, обусловленными увеличением массы лейкозных клеток, большую роль играют аутоиммунные и инфекционные осложнения.

Хронический лимфолейкоз – болезнь людей пожилого возраста – у 2/3 больных диагноз устанавливается в возрасте от 50 до 70 лет. Хронический лимфолейкоз – заболевание, характеризующееся стадийным течением. Выделяют медленно текущий (индолентный) и прогрессирующий, с более злокачественным течением.

Прогрессирующее течение ХЛЛ проявляется быстрым нарастанием симптомов заболевания. Болезнь диагностируется обычно на III или IV стадиях. Для этого варианта ХЛЛ характерны высокий лимфоцитоз, диффузная инфильтрация костного мозга лимфоцитами, атипичная морфология клеток неопластического клона, нарастающие лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, симптомы общей интоксикации, частые инфекционные осложнения в связи с гипогаммаглобулинемией, развитие иммунных аутоагрессивных анемии и тромбоцитопении.

Интоксикация организма и инфекционные осложнения обуславливают неспецифические жалобы пациентов на слабость, потливость, отсутствие аппетита, озноб, повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, боли в костях, суставах и мышцах, высыпания на коже, головную боль. *Развитие анемии, геморрагического синдрома, инфекционных осложнений* вызваны угнетением нормальных ростков кроветворения лейкозными клетками.

Анемический синдром проявляется бледностью, одышкой, сердцебиением, сонливостью. Геморрагический синдром характеризуется появлением петехий, экхимозов на коже, развитием носовых, желудочно-кишечных кровотечений, метроррагий, кровоизлияний в мозг. В ряде случаев имеет место синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В 10–20 % случаев диагностируются инфекционные осложнения бактериальной, грибковой или вирусной природы.

Инфильтрация органов и тканей клетками гемобластоза сопровождается лимфаденопатией, гепатоспленомегалией (в ~75 % случаев), формированием лейкомидов. Возможно также развитие гингивитов, гиперплазии слизистой оболочки ротовой полости и ЖКТ.

Основными синдромами при хроническом лимфолейкозе являются:

1. *Гематологический синдром* – синдром лейкемической пролиферации (ведущий): лейкоцитоз и лимфоцитоз, «тени Боткина – Гумпрехта» (разрушенные при приготовлении мазка ядра лимфоцитов, в которых среди глыбок хроматина можно заметить нуклеолы). Критерием диагноза является наличие трех признаков:

- абсолютное число лимфоцитов в крови не менее $10-10^9/\text{л}$;
- число лимфоцитов в пунктате костного мозга более 30 %;
- иммунологическое подтверждение наличия В-клеточного клона лимфоцитов.

Клинические признаки – генерализованное увеличение лимфоузлов, инфильтрация кожи, увеличение селезенки.

2. *Синдром опухолевой интоксикации.*

3. *Анемический синдром.*

4. *Синдром иммунной недостаточности.*

Для верификации диагноза любого лимфопролиферативного заболевания (ХЛЛ, неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз) обязательно выполнение биопсии лимфоузла с последующим гистологическим исследованием. У больных ХЛЛ обнаруживается диффузная инфильтрация лимфоузла зрелыми лимфоцитами, рисунок лимфоузла стерт (нет четких границ между фолликулами и синусами).

Диагностическими критериями ХЛЛ, рекомендуемыми рабочей группой Национального института рака США (National Cancer Institute-sponsored Working Group, NCI-WG), являются пороговое количество зрелых опухолевых лимфоцитов в периферической крови $5 \times 10^9/\text{л}$, наличие теней Гумпрехта (опухолевые клетки, подвергшиеся лизису), иммунофенотип.

Лечение. В настоящее время ХЛЛ относят к разряду неизлечимых заболеваний. Однако возможность выздоровления может стать реальной в связи с развитием молекулярно-генетических методов исследования и созданием новых фармакологических препаратов. Эффективными ЛС для лечения ХЛЛ считаются:

- препараты алкилирующего действия (хлорамбуцил, циклофосфамид) в режимах монотерапии и в комбинации с другими средствами;

- аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин, кладрибин);
- бендамустин, имеющий сходство структуры с алкилирующими препаратами и с аналогами пурина;
- генно-инженерные биологические препараты для таргетной терапии – ритуксимаб, алемтузумаб, лумиликсимаб и ряд др.;
- при наличии иммунных аутоагрессивных реакций применяют глюкокортикостероиды.

Применение трансплантации костного мозга у больных ХЛЛ сопровождается высокой смертностью, в связи с чем, оно ограничено.

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) характеризуется тотальной гиперплазией клеточных элементов костного мозга, особенно эритроцитарного роста. Болеют мужчины и женщины среднего возраста, преимущественно около 60 лет.

Этиология и патогенез. Этиологический фактор неясен. В настоящее время существуют убедительные доказательства принадлежности всех клеток миелоидных линий при эритремии к одному опухолевому клону. В отличие от вторичных эритроцитозов, которые возникают под влиянием гипоксии и при некоторых опухолях, уровень эритропоэтина в сыворотке крови у больных эритремией снижен, что свидетельствует об отсутствии регуляции эритропоэза при эритремии обычными механизмами.

Специфические хромосомные нарушения отсутствуют, однако наблюдаются трисомия 8 и 9, транслокация хромосомы 1 и делеция длинного плеча хромосомы 20. Проявления болезни связаны с увеличением массы эритроцитов и ОЦК (плетора) и обусловленным ими повышением вязкости крови. Следствием внутрисосудистого повышения вязкости и гиперклеточности крови является высокий риск инсультов, инфаркта миокарда и тромбоэмболий, развитие которых может определять жизнь пациента.

Клинические проявления. Больные жалуются на головную боль, головокружение, чувство распирания головы, звон в ушах, нарушение зрения (двоение и пятна в глазах), обмороки и иногда судороги. Часто больных беспокоит кожный зуд, усиливающийся во время купания, иногда наблюдается крапивница. Типична

красно-цианотическая окраска лица, особенно кончиков ушей, щек, губ. Сосуды склер обычно инъецированы. У 45 % больных отмечаются боли в области сердца, развивается синдром артериальной гипертензии. Характерен тромбогеморрагический синдром, который наблюдается более чем у 35 % больных. Многие больные жалуются на кровоточивость десен, кровотечения после удаления зубов, синяки на коже. Отмечается эритромелалгия – острые жгучие боли в кончиках пальцев, которые временно облегчаются приемом ацетилсалициловой кислоты. Часто развиваются кровотечения – носовые и из пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Склонность к частым кровотечениям объясняется растяжением сосудов из-за увеличения объема крови и нарушений функций тромбоцитов.

В поздней стадии обычно пальпируется селезенка, причем она может быть большой, обуславливая ощущение переполнения и боли в левом верхнем квадранте живота вследствие растяжения капсулы и развития инфарктов селезенки. Однако степень спленомегалии при эритремии в целом меньше, чем при хроническом миелолейкозе. Большинство больных умирают от сосудистых осложнений, у 15–20 % больных в процессе болезни развиваются фиброз костного мозга, значительная спленомегалия, анемия и тромбоцитопения, коррелирующие со степенью увеличения селезенки.

Гематологический синдром. Отмечается повышение концентрации Нв (обычно в пределах 180–220 г/л) и числа эритроцитов ($6,0\text{--}8,0 \times 10^9/\text{л}$, иногда больше), сопровождающееся нарастанием гематокрита (соотношение между эритроцитами и плазмой меняется в пользу эритроцитов), повышением вязкости крови и уменьшением СОЭ, вплоть до полного прекращения оседания. Число лейкоцитов обычно увеличивается до $9,0\text{--}15,0 \times 10^9/\text{л}$, в отдельных случаях (главным образом при наличии миелоидной метаплазии селезенки) лейкоцитоз может достигать высокого уровня. Лейкоцитарная формула часто характеризуется нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом, увеличением абсолютного числа базофилов. Количество тромбоцитов также увеличивается, в некоторых случаях весьма значительно ($1000 \times 10^9/\text{л}$). При ис-

следовании функции тромбоцитов выявляются нарушение адгезии и реакции освобождения АДФ. Таким образом, картина крови, следующая:

- 1) увеличение содержания Нв и числа эритроцитов и гематокрита (до 0,7–0,9);
- 2) лейкоцитоз ($12,0\text{--}20,0 \times 10^9/\text{л}$ и более) преимущественно за счет нейтрофилов;
- 3) сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево (до метамиелоцитов и миелоцитов);
- 4) гипертромбоцитоз;
- 5) уменьшение СОЭ.

Эритремия, сопровождающаяся высоким тромбоцитозом, протекает более тяжело, чаще отмечаются осложнения. В некоторых случаях возможна трансформация заболевания в хронический миелолейкоз.

Ценным оказывается метод трепанобиопсии кости, позволяющий выявить типичное для этого заболевания уменьшение жировой ткани, гиперплазию всех трех ростков (панмиелоз), значительное увеличение размера мегакариоцитов и повышенную отшнуровку пластинок. На поздних стадиях заболевания развивается вторичный миелофиброз или как результат опухолевой прогрессии – острый миелолейкоз и эритромиелоз.

Множественные очаги внекостномозгового миелоидного кроветворения обнаруживают в селезенке и печени. Как и при других миелопролиферативных заболеваниях, отмечаются повышение уровня цианокобаламина в сыворотке крови и увеличение цианокобаламинсвязывающей способности сыворотки. Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов повышена более чем в 80 % случаев. Могут наблюдаться гиперурикемия и гиперурикозурия с образованием уратных камней. При выраженной гепатомегалии изменены функциональные печеночные пробы, повышен уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз. Эритремия может быть заподозрена у полнокровного больного с панцитозом и спленомегалией без признаков хронических заболеваний легких и сердца.

Истинную (абсолютную) полицитемию, характеризующуюся увеличением массы циркулирующих эритроцитов, необходимо отличать от относительного эритроцитоза вследствие снижения объема плазмы при дегидратации, стрессах, у гиперстеничных тучных мужчин с артериальной гипертензией (синдром Гайсбека), курильщиков, для чего определяют общую эритроцитарную массу с помощью меченных ^{51}Cr аутологичных эритроцитов.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с вторичными абсолютными эритроцитозами, в том числе при тканевой гипоксии (хронические обструктивные заболевания легких, врожденные пороки сердца, синдром Пиквика и другие), гемоглобинопатиях и опухолях (рак паренхимы почки, печеночно-клеточный рак, миксома правого предсердия).

Вторичные эритроцитозы (полицитемии), в отличие от эритремии, связаны с повышением продукции эритропоэтина. Для них нехарактерно увеличение селезенки, числа лейкоцитов и тромбоцитов, абсолютного числа базофилов. Для выявления причины вторичного эритроцитоза проводят исследование насыщения Hb кислородом (гипоксические формы), внутривенную урографию, восходящую пиелографию, ультразвуковое исследование печени и почек (паранеопластические эритроцитозы), электрофоретическое исследование Hb (гемоглобинопатии).

Определяют также уровень в сыворотке крови и экскрецию с мочой эритропоэтина биологическим и радиоиммунным методами: у больных с вторичными эритроцитозами экскреция эритропоэтина повышена или нормальная, в то время как у больных эритремией она либо снижена, либо эритропоэтин в моче не определяется. Диагноз подтверждают с помощью исследования эритроцитарных колоний в культуре костного мозга: у больных с вторичными эритроцитозами рост колоний отмечается только после добавления эритропоэтина, в то время как у больных эритремией наблюдается спонтанный рост колоний эритроцитов.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) относится к числу наиболее распространенных гематосарком (злокачественных лимфом). Заболевание характеризуется продуктивно-пролиферативными изменениями в лимфатических узлах и внутренних органах.

Лимфатические узлы вырабатывают лимфоциты, тип белых кровяных клеток, от которых зависит регулирование и выполнение большинства функций иммунной системы. При болезни Ходжкина клетки лимфатической ткани начинают разрастаться быстро и бесконтрольно. Если вовремя не начать лечения, рак может распространиться на другие органы, например, в легкие, печень и костный мозг. Кроме того, быстрое увеличение аномальных лимфоцитов уменьшает число здоровых лимфоцитов. В результате разрушения иммунной системы организм становится восприимчивым к опасным инфекционным заболеваниям. Смертность среди больных этим видом рака снижается благодаря прогрессу в терапии. Болезнь Ходжкина чаще встречается у мужчин, чем у женщин, наиболее часто отмечена в возрасте от 15 до 35 лет и более 55 лет.

Этиология. Причина болезни неизвестна. Могут играть роль наследственные факторы, некоторые вирусы, как вирус Эпштейна – Барра. Чаще случаи заболевания наблюдаются среди людей с нарушениями иммунной системы или принимающих иммунодепрессанты (например, после пересадки органа).

Клинические проявления. Безболезненное постепенное вздутие лимфатических узлов, особенно на шее, в подмышках или паху (в некоторых случаях лимфатические узлы увеличиваются быстро или могут колебаться в размере). Лихорадка, озноб или потение по ночам. Постоянная усталость. Необъяснимая потеря веса и аппетита. Ощущение зуда, которое усиливается с развитием болезни. Боль в лимфоузлах после приема алкоголя. Селезенка увеличена.

Гематологический синдром. Картина периферической крови характеризуется следующим:

- умеренный лейкоцитоз ($10-20 \times 10^9/\text{л}$), хотя нередко встречаются случаи, протекающие с лейкопенией;
- нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (иногда до миелоцитов);
- абсолютная лимфоцитопения;
- моноцитоз, который в конечной стадии заболевания сменяется моноцитопенией;

- эозинопения (могут встречаться случаи с эозинофилией);
- значительное увеличение СОЭ.

Чтобы определить, до какой степени задеты лимфатические узлы и органы, могут быть сделаны другие анализы, включая анализы крови, печени, селезенки и биопсию костного мозга, рентгенографию органов грудной клетки, при показаниях – компьютерная томография брюшной полости, томография костей или легких.

Лечение. В большинстве случаев для лечения больных с лимфогранулематозом используется только лучевая терапия. Облучение используется в сочетании с химиотерапией на третьей стадии болезни Ходжкина, на которой рак затрагивает лимфатические узлы выше и ниже диафрагмы.

Миеломная болезнь (генерализованная плазмочитома, множественная миелома, болезнь Рустицкого – Калера) характеризуется злокачественной пролиферацией плазматических клеток и системным поражением внутренних органов, преимущественно костей скелета.

Этиология и патогенез. Причины возникновения миеломной болезни окончательно не выяснены. Среди врачей нет однозначного мнения, что провоцирует мутацию В-лимфоцита в миеломную клетку.

Факторы риска:

- Мужчины. Миеломная болезнь развивается, когда уровень мужских половых гормонов снижается с возрастом. Женщины болеют значительно реже.
- Возраст 50–70 лет. Люди младше 40 лет составляют лишь 1 % больных. Это объясняется тем, что с возрастом иммунитет слабее выявляет и уничтожает раковые клетки.
- Генетическая предрасположенность. У 15 % больных родственники также страдают от этой формы лейкоза. Такая особенность вызвана мутацией гена, который отвечает за созревание В-лимфоцитов.
- Ожирение нарушает обмен веществ, снижает иммунитет, что создает условия для появления злокачественных клеток.

- Радиоактивное облучение (ликвидаторы аварии на ЧАЭС, люди прошедшие лучевую терапию) и длительное воздействие токсинов (асбест, мышьяк, никотин).

Эти факторы повышают вероятность мутации в процессе формирования плазмocyта. В результате он превращается в миеломную клетку, которая дает начало опухоли. Миеломная болезнь – наиболее распространенное заболевание среди плазмoклеточных опухолей: 1 % от всех онкологических заболеваний и 10 % от онкологических болезней крови. Ежегодно миеломная болезнь обнаруживается у 3 человек на 100 тыс. населения. Статистика заболеваемости выше у людей с черным цветом кожи.

Плазмoциты, или плазматические клетки, – клетки, продуцирующие антитела для обеспечения иммунитета. По сути, это лейкоциты, образующиеся из В-лимфоцитов. Они обнаруживаются в красном костном мозге, лимфатических узлах, кишечнике, нёбных миндалинах. У здоровых людей плазмoциты составляют 5 % от всех клеток костного мозга. Если их количество превысило 10 %, то это уже говорит о развитии болезни.

Функции плазмoцитов – производство антител-иммуноглобулинов, обеспечивающих иммунитет в жидкостях (кровь, лимфа, слюна). Плазмoциты являются одноклеточными железами, которые вырабатывают сотни иммуноглобулинов за секунду. Процесс образования плазмoцитов состоит из нескольких этапов:

- Предшественники плазмoцитов – В-лимфоциты – образуются из стволовых клеток в печени и костном мозге. Это происходит в эмбриональный период, до рождения ребенка.
- В-лимфоциты с током крови попадают в лимфатические узлы и селезенку, лимфоидную ткань кишечника, где происходит их созревание.
- Здесь В-лимфоцит «знакомится» с антигеном (частью бактерии или вируса). Посредниками в этом процессе становятся другие иммунные клетки: моноциты, макрофаги, гистиоциты и дендритные клетки. Далее В-лимфоцит будет вырабатывать иммуноглобулины для обезвреживания только одного антигена, например, вируса гриппа.

- В-лимфоцит активируется – начинает выделять антитела. На этом этапе он превращается в иммунобласт.
- Иммунобласт активно делится – клонируется. Он образует множество идентичных клеток, способных выделять одинаковые антитела.
- В результате последней дифференцировки клонированные клетки превращаются в одинаковые плазмциты или плазматические клетки. Они вырабатывают иммуноглобулины и с их помощью защищают организм от чужеродных антигенов (вирусов и бактерий).

На одной из стадий созревания В-лимфоцитов происходит сбой и вместо плазмцита образуется миеломная клетка (рисунок 15), которая имеет злокачественные свойства. Все миеломные клетки происходят из одной мутировавшей клетки, которая многократно клонировалась. Скопление этих клеток называется плазмцитомой. Такие опухоли могут образовываться внутри костей или мышц, они бывают единичные (солитарные) или множественные. Злокачественная клетка образуется в костном мозге и прорастает в костную ткань. Там миеломные клетки активно делятся, их количество увеличивается. Сами они обычно не выходят в кровь, но выделяют большое количество патологического иммуноглобулина парапротеина. Это патологический иммуноглобулин, который не принимает участия в иммунной защите, а откладывается в тканях и может быть обнаружен при анализе крови. Попадая в костную ткань, миеломные клетки начинают взаимодействовать со своим окружением. Они активируют остеокласты, которые разрушают хрящи, костную ткань, образуя пустоты. Миеломные клетки также выделяют особые белковые молекулы – цитокины. Эти вещества выполняют ряд функций:



Рисунок 15 – Миеломные клетки

- стимулируют рост миеломных клеток: чем больше в организме миеломных клеток, тем быстрее появляются новые очаги болезни;
- угнетают иммунитет, в задачи которого входит уничтожение опухолевых клеток; результатом становятся частые бактериальные инфекции;
- активизируют остеокласты, которые разрушают кости, что приводит к боли в костях и патологическим переломам;
- стимулируют рост фибробластов, секретирующих фибриноген и эластин, что повышает вязкость плазмы крови и вызывает появление синяков и кровотечений;
- вызывают рост клеток печени – гепатоцитов, при этом нарушается образование протромбина и фибриногена, ведущее к снижению свертываемости крови;
- нарушают белковый обмен (особенно при миеломе Бенс – Джонса), что провоцирует поражение почек.

Клинические проявления миеломной болезни: боли в костях, выраженные и острые при повреждении надкостницы; патологические переломы, тромбозы и кровотечения. Начальные стадии плазмоцитомы протекают бессимптомно и выявляются случайно: на рентгене или при значительном повышении белка в моче. Опухоль образуется преимущественно в плоских костях (череп, ребра, таз, лопатки) и в позвонках. Вокруг злокачественных клеток появляются полости с ровными краями. Это результат лизиса (растворения) костной ткани остеокластами – особыми клетками, которые отвечают за разрушение застаревших костных клеток. Видоизмененные иммуноглобулины – парапротеины, которые поступают в кровяное русло, откладываются в тканях в виде особого вещества – амилоида и нарушают работу органов (почек, сердца, суставов).

Течение болезни медленное. С момента появления первых миеломных клеток до развития яркой клинической картины проходит 20–30 лет. Однако после появления первых симптомов болезни, в течение 2-х лет может привести к летальному исходу, если не будет назначено правильное лечение.

Снижение иммунитета характеризуется с частым присоединением бактериальных инфекций: отит, ангина, бронхит, которые характеризуются затяжным течением и плохо поддаются лечению.

В связи с разрушением костной ткани и попаданием большого количества кальция в кровь сопровождается запорами, болью в животе, тошнотой, полиурией, слабостью, заторможенностью и эмоциональными расстройствами.

Нарушение функции почек – миеломная нефропатия обусловливается отложением кальция в почечных протоках в виде камней. Также почки страдают от нарушения белкового обмена. Парпротеины откладываются в канальцах нефронов и приводят к нефросклерозу. Отеки отсутствуют и АД не повышено.

При повреждении костного мозга снижается выработка эритроцитов. При этом пропорционально уменьшается концентрация Hb в крови. Это проявляется быстрой утомляемостью, снижением концентрации внимания. При физической нагрузке возникают одышка, сердцебиение, головная боль, бледность кожи.

Наблюдаются жалобы, обусловленные нарушениями свертываемости крови. Повышается вязкость плазмы. Это приводит к спонтанному склеиванию эритроцитов в виде монетных столбиков, что может вызвать образование тромбов. Снижение уровня тромбоцитов (тромбоцитопения) приводит к спонтанным кровотечениям: носовым и десенным. Если повреждаются мелкие капилляры, то кровь выходит под кожу – образуются синяки и кровоподтеки.

Гематологический синдром.

- постепенно прогрессирующая анемия нормохромного (нормоцитарного) типа;
- нормальное содержание лейкоцитов, хотя могут встречаться формы с лейкоцитозом или лейкопенией;
- гранулоцитопения с относительным лимфоцитозом (непостоянный признак);
- плазматические клетки в периферической крови;
- эозинофилия;
- значительное увеличение СОЭ.

Миеломную болезнь подтверждают: увеличение общего белка – свыше 90–100 г/л, альбумин снижен мене 38 г/л, уровень кальция повышен – свыше 2,75 ммоль/л. Мочевая кислота и креатинин повышены. Выявленные отклонения свидетельствуют о повышении белка в крови за счет патологических парапротеинов, выделяемых миеломными клетками. Высокие уровни мочевой кислоты и креатинина указывают на поражение почек как мочевой синдром: эритроцитурия, протеинурия, появление цилиндров в моче и повышение относительной плотности мочи. Наличие в моче белка Бенс – Джонса (фрагменты парапротеина) – свыше 12 г/сут.

Рентгенография костей. Цель – выявить участки поражения костей и подтвердить диагноз «миеломная болезнь»:

- признаки очагового или диффузного остеопороза (снижение плотности костной ткани);
- «дырявый череп» – круглые очаги разрушения в черепе (рисунок 16);
- плечевые кости – отверстия в виде сот или «мыльных пузырей»;
- ребра и лопатки имеют отверстия, «изъеденные молью» или «сделанные пробойником»;
- позвонки сдавливаются и укорачиваются. Они приобретают вид «рыбьих позвонков».

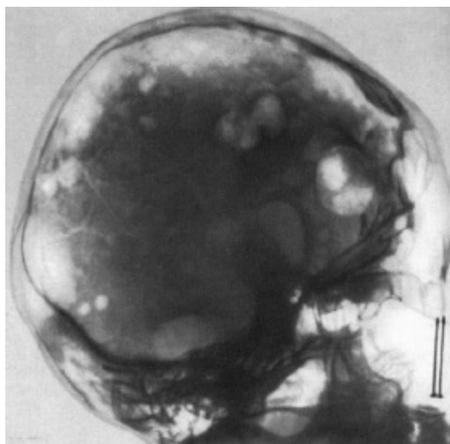


Рисунок 16 – Рентгенограмма черепа при миеломной болезни

Спиральная компьютерная томография (СКТ) – исследование, основанное на серии рентгеновских снимков, сделанных с разных ракурсов. На их основе компьютер составляет послойные «срезы» человеческого тела:

- очаги разрушения кости;
- опухоли мягких тканей;
- деформация костей и позвонков;
- ущемление спинного мозга в результате разрушения позвонков.

Лечение. Для лечения миеломной болезни используется несколько методов:

- химиотерапия – лечение с помощью токсинов, пагубно действующих на миеломные клетки: монотерапия – мелфаланом, циклофосфамидом, эффективны до 50 %; политерапия – VAD, VBMCP-схемы;
- трансплантация костного мозга или стволовых клеток;
- лучевая терапия – лечение единичных плазмоцитом с помощью ионизирующего облучения;
- хирургическое лечение – удаление поврежденной кости при единичных плазмоцитомах.

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) – это неспецифическое внутрисосудистое свертывание или нарушение системы гемостаза, в основе которого лежит массивное и повсеместное образование микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), ведущее к блокаде в микроциркуляторном русле, тромбозам, гипоксии и тканевому ацидозу, глубокому нарушению функции жизненно-важных органов.

В результате развиваются ишемия и инфаркты внутренних органов. При остром развитии этого синдрома – потребление факторов свертывания и тромбоцитов в образующихся тромбах, может вызвать геморрагический диатез и кровотечение. Парадоксальное сочетание тромбоза и кровотечения у больных со сниженным АД при сепсисе, злокачественной опухоли, акушерской патологии должно наводить мысль о ДВС-синдроме, подтвердить который позволяют показатели свертывания крови.

Этиология. Остро ДВС-синдром развивается:

- при злокачественных новообразованиях на поздней стадии (некроз опухоли); чаще всего при аденокарциномах легких, молочной железы, предстательной железы, ободочной и прямой кишок;
- в акушерской практике – патологические состояния при беременности – эндоксемии, например, при внутриутробной гибели плода, если вовремя не удалено плодное яйцо; преждевременная отслойка плаценты, криминальные аборт, тяжелая эклампсия, тяжелые формы гестозов; внематочная беременность и кесарево сечение с атоническими маточными кровотечениями;
- у больных с гипотензией и шоком различной этиологии; например, во время сложного хирургического вмешательства, в том числе при трансплантации органов и тканей; при обширном инсульте или инфаркте миокарда;

- при травмах: переломы трубчатых костей, электротравме, черепно-мозговой травме, при использовании аппаратов искусственного кровообращения и искусственной почки;
- при переливаниях несовместимой крови, отравлениях гемолитическими ядами, в том числе змеиным; кислотой или щелочью;
- все терминальные состояния с остановкой сердца и реанимационными мероприятиями.

Постепенно ДВС-синдром развивается:

- при развитии злокачественных новообразований, в том числе миебластом, миеломонобластном лейкозах, эритромиях, бластных кризах хронических лейкозов; диссеминированных формах рака легких, поджелудочной железы, печени и почек;
- аневризме аорты и обширных гематомах (при травмах);
- метаболических нарушениях: гипер- и гипотермии (термические и химические ожоги), гипоксиях;
- деструктивных процессах: приобретенные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром;
- иммунных заболеваниях: диффузный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, геморрагические васкулиты;
- при лечении ЛС, повышающими свертываемость крови (альфа-адреностимуляторы, неправильном применении фибринолитиков и антикоагулянтов в больших дозах; массивных гемотрансфузиях крови более 5-дневного хранения.

Патогенез. При патологических состояниях, способствующих развитию ДВС-синдрома, с поверхности эндотелиальных клеток, макрофагов и моноцитов высвобождаются частицы, содержащие тканевой фактор (ТФ) – *тромбогеморрагический синдром с преобладанием активации внутренней системы гемостаза, вызванные появлением клеточно-тромбоцитарного, эритроцитарного и лейкоцитарного тромбопластина в кровотоке.*

Последствием этого активного высвобождения ТФ является интенсивная активация процесса свертывания крови и образо-

вание больших количеств тромбина. Тромбин способствует активации тромбоцитов, и тромбоцитарные скопления вызывают закупорку микрососудистого русла. В результате потребления тромбоцитов развивается тромбоцитопения, которая является характерной для ДВС-синдрома. Тромбин, в свою очередь, активирует факторы свертывания V и VIII и превращает фибриноген в фибрин, что приводит к снижению концентрации этих белков и увеличению АЧТВ и ПВ. Вскоре в результате связывания тромбина с антитромбином и тромбомодулином концентрация этих белков снижается.

Вслед за этим процессом тромбин активирует антикоагулянтный протеин С, количество которого также истощается, что служит фактором, предрасполагающим к микрососудистому тромбозу. В этой воспалительной реакции связывается и протеин S, который перестает выполнять функцию кофактора антикоагулянтного протеина С. Тканевой активатор плазминогена высвобождается эндотелиальными клетками и расщепляет фибрин с образованием D-димеров. Однако в результате воспалительной реакции ингибитор активатора плазминогена нарастает непропорционально уровню ТАП, подавляя фибринолиз и участвуя в развитии тромбоза мелких и средних сосудов. Прохождение эритроцитов через частично закупоренные сосуды и активация макрофагов при ДВС-синдроме приводят к фрагментации эритроцитов и развитию микроангиопатической гемолитической анемии. Увеличение провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1, ФНО) объясняет наличие лихорадки, тахикардии и других системных симптомов ДВС-синдрома.

Поступление прокоагулянтов, в частности ТФ, в кровообращение вызывает *активацию внешней системы гемостаза, вызванную появлением тканевого тромбопластина в кровотоке*, прежде всего за счет стимуляции ФVII – проконвертина, который и вызывает появление тканевого тромбопластина, как это бывает в хирургической и акушерско-гинекологической практике, где иницилирующим фактором является повреждение тканей.

При постепенном развитии ДВС-синдрома скорость увеличения продукции некоторых факторов свертывания выше, чем

скорость их потребления. Это может приводить к повышению концентрации фибриногена и фактора VIII, и продолжающееся потребление ингибиторов факторов свертывания и компонентов системы фибринолиза (плазминоген и ТАП) изменяют гемостаз в сторону тромбоцитоза.

К тромбогеморрагическим синдромам с активацией внутренней и внешней систем гемостаза как при остром, так и постепенном развитии, присоединяются процессы остро или хронически развивающегося васкулита.

Патологические процессы, при которых создаются условия для поступления в кровотоки бактерий, вирусов, эндотоксинов, наличие иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях, которые могут непосредственно или за счет стимуляции макрофагов (фактор активации тромбоцитов – ФАТ), приводить к повреждению тромбоцитов и образованию внутрисосудистых тромбоцитарных микроагрегатов, способных провоцировать развитие ДВС-синдрома, как это развивается при инфекциях – дифтерия, дизентерия, менингококковый сепсис и др., в том числе при септическом аборте.

Ряд аллергических реакций, с феномена Артюса до анафилактического состояния, включая заболевания, болезнь Шенлейна – Геноха, геморрагические нефриты, также могут обусловить нарушения гемостаза и провоцировать развитие ДВС-синдрома.

Клинические проявления. Клиника ДВС-синдрома складывается, в первую очередь, из симптомов основной патологии и проявлений самого ДВС-тромбозов и/или геморрагий различной локализации, а также проявлений ишемии и дисфункции органов.

Клиническая картина самого ДВС-синдрома зависит от фазы, а именно, *гиперкоагуляционной* – характеризующейся повышенным потреблением факторов свертывания, тромбоцитов, фибриногена, антикоагулянтов (протеина С, ПАТ) и компонентов фибринолитической системы, что создает условия для появления множественных тромбозов. Для гипокоагуляционной фазы, для которой характерны признаки гипокоагуляции и геморрагического синдрома. Также особенности клиники ДВС-синдрома зависят от характера течения, а именно:

- *Острый ДВС-синдром*, который сопутствует инфекционно-септическим заболеваниям (составляет более 50 %), всем видам шока, травмам и травматическим хирургическим вмешательствам, в том числе при акушерских и гинекологических патологиях, острым отравлениям и аллергическим состояниям.
- *Подострый ДВС-синдром*, встречающийся при более легком течении вышеперечисленных патологических состояниях, поздних токсикозах, иммунокомплексных заболеваниях (например, геморрагических васкулитах), гемолитико-уремическом синдроме.
- *Хронический ДВС-синдром* часто осложняет злокачественные новообразования, в том числе системы крови; сердечно-легочной недостаточности и др.

Так, у хирургического больного характерно кровотечение, часто сочится кровь из раны или места разреза. У больного, получающего интраоперационное переливание крови – острая гемолитическая трансфузионная реакция и симптомы ДВС-синдрома. У беременных при ДВС-синдроме часто наблюдается персистирующее маточное кровотечение. При постепенном развитии обычно развивается тромбоз, который может принимать форму повторяющихся эпизодов тромбоза глубоких вен, либо ТЭЛА.

При сепсисе часто развивается злокачественная пурпура, то есть тромбоз микроциркуляторного русла кожи и конечностей. Неинфекционный тромботический эндокардит – признак тромбоэмболии при злокачественном заболевании. Признаки дисфункции органов проявляются со стороны легочной системы: частое дыхание, удушье, цианоз); недостаточности почек (олигоурия, белок и эритроциты в моче, анурия); проявления печеночно-клеточной недостаточности (желтуха с неконъюгированной гипербилирубинемией, гепаторенальный синдром), надпочечниковая недостаточность (нестабильная гемодинамика), маточное или желудочно-кишечное кровотечение. На фоне этой симптоматики проявление тромбозов и геморрагий весьма характерно.

Критерии диагностики ДВС-синдрома:

- кровотечение, тромбоз либо их сочетание, приводящие к прогрессирующей дисфункции различных органов;

- патологические состояния, при которых происходит повреждение тканей, гибель клеток или высвобождение тканевых факторов;
- снижение числа тромбоцитов и увеличение АЧТВ, ПВ и D-димеров.

Лечение. Лечение пациента с ДВС-синдромом осуществляется в условиях стационара в отделении реанимации. Принципы лечения данного синдрома следующие:

1. Лечение остро развившегося ДВС-синдрома направлено прежде всего на устранение его причины, а также на нормализацию свертываемости крови и гемодинамики: противошоковые мероприятия на поддержание на должном уровне ОЦК и ЦВД.

2. Лечение зависит от течения ДВС-синдрома: острое, подострое и хроническое, а также от фаз.

3. Воздействие на причину развития ДВС-синдрома предполагает, например, при сепсисе – антибиотики, при шоке – восполнение ОЦК, при гипоксии – кислород; в акушерской патологии, например, экстренное удаление плодного яйца. При профузном кровотечении, обычно в результате гипофибриногемии, переливание криопреципитата/концентрата фибриногена до уровня фибриногена, равного 50–100 мг/дл. При персистирующей кровоточивости, которая может быть результатом тяжелой тромбоцитопении, а также дисфункции тромбоцитов показано переливание тромбоцитарной массы.

4. Всем пациентам, попадающим в группу риска по ДВС, обязателен мониторинг лабораторных показателей и функций жизненно важных органов: почасового диуреза, показателей КЩС, PO_2 , развернутого общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов, мочевины и креатинина сыворотки крови, АЧТВ, ПВ и др.

5. Внутривенное капельное введение гепарина и свежезамороженной плазмы (СЗМ), при необходимости с плазмозаменой:

а) гепаринотерапия инфузатом в дозе 5–10 тыс. ЕД непрерывно в течение суток или по 10 тыс. 2–3 раза в сутки. Применяется в любой стадии ДВС-синдрома. В гиперкоагуляционной фазе – в дозе 35–50 тыс. ЕД под контролем АЧТВ с увеличением его в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормой (35–45 сек);

б) СЗП – источник плазменного антитромбина III, плазминогена, белков C и S, факторов свертывания и естественных антиагрегантов – в дозе 15–20 мл/кг/сутки в 2–4 приема.

6. Введение ингибиторов протеаз и антибрадикининовых ЛС, раннее применение средств, улучшающих микроциркуляцию.

7. Замещение потерь эритроцитов и локального гемостаза (при поддержании гематокрита не ниже 22 %).

8. Плазмацитоферез (по показаниям).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богданов А.Н.* Диагностика и дифференциальная диагностика анемий / А.Н. Богданов, А.А. Новик // Вестник гематологии. – 2005. – Т. 1. – № 4. – С. 63–70.
2. *Бокарев И.Н.* Внутренние болезни. Дифференциальная диагностика и лечение / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. – М., 2015. – 776 с.
3. *Вологжанина Л.Г.* Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника / Л.Г. Вологжанина. – Пермь, 2015.
4. *Волкова С.А.* Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова., Н.Н. Боровков. – Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2013. – 400 с.
5. *Воробьев П.А.* Анемический синдром в клинической практике / П.А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2001.
6. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
7. *Грин Д.* Геморрагические заболевания и синдромы / Д. Грин, К.А. Ладлем; пер. с англ.; под ред. О.В. Сомоновой. – М.: Профилактическая медицина, 2014.
8. *Глузман Д.Ф.* Современная диагностика острых миелоидных лейкозов / Д.Ф. Глузман // Здоровье Украины. – 2010. – № 3. – С. 37–39.
9. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
10. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
11. Гематология: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – С. 165–179.
12. *Гусева С.А.* Болезни системы крови / С.А. Гусева, В.П. Вознюк. – 2-е изд., доп., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 81–141.
13. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой – 2-е изд. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.

14. Клиническая гематология: руководство для врачей / под ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2008. – С. 206–223.

15. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ.; под ред. Ю.Л. Шевченко, Н.И. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – С. 472–474.

16. *Луговская С.А.* Гематологический атлас / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь. – 4-е изд., доп. – Тверь: Триада; 2016. – 434 с.

17. *Луговская С.А.* Гематология пожилого возраста / С.А. Луговская, Г.И. Козинец. – Тверь: Триада, 2010.

18. *Мамаев Н.Н.* Гематология: руководство для врачей / Н.Н. Мамаев, С.И. Рябов. – М.: СпецЛит, 2008. – 560 с.

19. *Михайлова Е.А.* Апластическая анемия / Е.А. Михайлова. In: Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. – М.: Ньюдимед, 2005. С. 302–311; *Приходько В.Ю.* Железодефицитная анемия – синдром, требующий настороженности врача. // Дистанційне Навчання. – 2011. – № 5–6, 4–11.

20. *Рукавицын О.А.* Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О.А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. – 2012. № 5 (4). С. 296–304.

21. Руководство по гематологии: в 3 т. с приложениями / под ред. А.И. Воробьева. – 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2007. – С. 709–795.

22. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.

23. *Тургунова Л.Г.* Апластическая анемия: уч.-метод. пособие / Л.Г. Тургунова. – Караганда, 2010. – 52 с.

24. *Бек Эрик Р.* Уроки дифференциального диагноза / Эрик Р. Бек и др.; пер. с англ.; под ред. Л.В. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 155–166.

25. *Amir Qaseem, Mary Ann Forciea, Robert M. McLean et al.* // Ann Intern Med. 2017. – May 8.

26. *Vacigolupo A.* Aplastic anemia: Pathogenesis and Treatment. American Society of Hematology. Hematology, 2007: 23–29.

27. Clinical hematology / edited by Neal S. Yong, Stanton L. Gerson, Katherine A. High. – Elsevier Inc., 2006. – P. 136–348.

28. *Ferry F.* Approach to the Patient with Anemia. In: Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 7th Ed. Philadelphia: Mosby, Inc., 2007: Chapter 7.

29. *Hoffman R., Shannon K., Sauntharajah Y.* Aplastic anemia. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 30–39.

30. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. National Anemia Action Council – Private Nonprofit Research Organization. 2006 Feb: 11 pages. NGC: 005320.

31. *Judith C.W., Marsh J.C.W., Sarah E. Ball et al.* Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. British Journal of Haematology, 2009; 147: 43–70.

32. *Greer J.* Wintrobe's Clinical Hematology. 12th edition. – Williams@Wilkins? 2008/-V/1-2/-3232p.

33. *Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhidis A.K.* Analysis of molecular impact of iron (II), copper, manganese in the iron deficiency anemia pathogenesis. Klinicheskaya farmakologiya i farmaekonomika. 2010; 1: 1–9 (in Russian). Neoplastic proliferation of white cells. In: Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Ed. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P. 586–622.

34. *Griffin P. Rodgers, Neal S. Young.* The Bethesda Handbook of Clinical Hematology. 2013. – 512 p.

35. *Maciejewski J., Risitano A.* Aplastic Anemia: Management of Adult Patients. American Society of Hematology. Hematology, 2005: 110–117. Stuklov N.I. Erythron indexes in differential diagnosis, therapy choose and threatment efficiency evaluation in anemias of gynecological and oncogynecological diseases. Diss. Moscow, 2011. (in Russian).

36. *Stuklov N.I., Semenova E.N.* Iron deficiency anemia treatment. What is more important, efficiency or tolerability? Is there an optimal decision? Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny. 2013; 1 (2): 47–55 (in Russian).

37. *Stuklov N.I.* A meta-analysis of data portability drinking form ferric gluconate (II), copper and manganese (Totem drug) in the

treatment of iron deficiency anemia in children and adults. Country Doctor 2012; 4: 11–20.

38. *Tarasova I.S., Chernov V.M.* Defining factors in right and effective treatment of children with iron deficiency anemia. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2011; 6 (3): 49–53 (in Russian).

39. *Rukavitsyn O.A.* Topical problems of anemia in chronic diseases diagnosis and treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5 (4): 296–304 (in Russian).

40. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/?kd50.htm> (классификация МКБ-10).

41. *Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P.* Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 2006; 108 (8): 2509–2519.

***Гульназ Сейтказиевна Бобушева,
Ибрагим Самижонович Сабиров,
Рустам Касымович Урумбаев,
Софья Мавлютовна Шахнабиева,
Клара Асановна Джайлобаева,
Диляра Мамутовна Мирбакиева***

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ В ГЕМАТОЛОГИИ

Учебное пособие

Редактор *Н.В. Шумкина*
Компьютерная верстка *А. Рахмановой*

Подписано в печать 24.06.2019
Печать офсетная. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.
Объем 10,0 п. л. Тираж 100 экз. Заказ 90

Издательство КРСУ
720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Анкара, 2а

