

Н.А. Андреичев*, Л.В. Балеева

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кафедра факультетской терапии и кардиологии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава», 420012, Казань, Россия

*Андреичев Наиль Александрович. E-mail: nail_andre@mail.ru

♦ Анемию, возникающую при инфекционно-воспалительных процессах, неинфекционных воспалительных заболеваниях, опухолях называют «анемией при хронических заболеваниях» (АХЗ), подчеркивая роль основного заболевания в ее патогенезе. Частота встречаемости анемии при ряде хронических заболеваний достигает 100%. При всем многообразии патогенетических механизмов анемий в данных ситуациях одним из основных считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. По распространенности АХЗ занимают 2-е место после железодефицитной анемии (ЖДА). Распространенность АХЗ в пожилом и старческом возрасте варьирует от 2,9 до 61% у мужчин и от 3,3 до 41% у женщин, а в молодом и зрелом возрасте чаще выявляется у женщин. У госпитализированных пожилых больных ее частота достигает 36—80% (у амбулаторных больных 5—14%). Среди больных системными заболеваниями соединительной ткани анемия встречается почти у половины пациентов, причем преобладает АХЗ. При хронических заболеваниях почек анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л регистрируется более чем у 25% больных. Подробно указаны диагностические критерии АХЗ. Основным способом коррекции анемии у данной категории пациентов является лечение активного воспалительного процесса — антибактериальная терапия с учетом характера предполагаемого или верифицированного инфекционного агента, базисная и противовоспалительная терапия ревматических заболеваний, хирургическое лечение при соответствующих показаниях (абсцессы брюшной полости, гнойный пиелонефрит и др.). Назначение препаратов железа, витамина В12 в этих ситуациях обычно неэффективно и лишь затягивает своевременное выявление основной причины анемии и соответствующую терапию. Выделение АХЗ в отдельный патогенетический вариант и осведомленность о нем имеет важное значение ввиду сходства данного варианта с ЖДА и некоторыми сидероахрестическими анемиями, хотя сущность и терапевтические подходы при этих анемиях различны. **Ключевые слова:** анемия хронических заболеваний; распространенность; лечебная тактика

N.A. Andreichev, L.V. Baleyeva

ANEMIA OF CHRONIC DISEASES

The Kazan state medical university, 420012 Kazan, Russia

♦ The anemia originating under infectious inflammatory processes, non-infectious inflammatory diseases, tumors is called "anemia under chronic diseases" to emphasize the role of main disease in its pathogenesis. The rate of occurrence of anemia under certain diseases reaches 100%. But, in these situations, for all that diversity of pathogenic mechanisms of anemia, one of the main mechanisms is considered the redistribution of iron into cells of macrophage system activating under various inflammatory (infectious and non-infectious) or neoplastic processes. The anemia under chronic diseases by their prevalence takes second place after iron-deficiency anemia. The prevalence of anemia under chronic diseases in old and senile age varies from 2.9% to 61% in males and from 3.3% to 41% in females. In young and mature age, anemia under chronic diseases is more often detected in females. In hospitalized patients of old age its rate goes up to 36-80% whereas in out-patients it goes to 5-14%. Among patients with systemic diseases of connective tissue anemia occurs almost in half of patients and at that anemia under chronic diseases is prevailing. The diagnostic criteria of anemia under chronic diseases are indicated in details. The main mode of correction of anemia in this category of patients is the treatment of active inflammatory process. This treatment includes antibacterial therapy considering character of supposed of verified infection agent, basic and anti-inflammatory therapy of rheumatoid diseases, surgery treatment under corresponding indications (abscess of abdominal cavity, purulent pyelonephritis, etc.). In these situations, prescription of iron preparations, vitamin B12 as usually is inefficient and only delaying timely detection of main cause of anemia and onset of corresponding therapy. The picking out of anemia under chronic diseases as a separate pathogenic alternative and awareness about it both have important value in view of matching of this alternative to iron-deficiency anemia and certain sideroblastic anemias although essence and therapeutic approaches under these anemias are different.

Keywords: anemia, chronic disease, prevalence, treatment tactic

Анемия выявляется у 4% мужчин и у 8% женщин, а среди лиц среднего и пожилого возраста — у 8—44%. Одним из распространенных вариантов анемий является анемия хронических заболеваний (АХЗ), или анемия хронического воспаления, или железоперераспределительная анемия, которая встречается у пациентов с хронической активацией клеточного иммунитета и продолжается более 1—2 мес. Частота встречаемости этой анемии при ряде хронических заболеваний достигает 100% [1, 2].

АХЗ по распространенности занимает 2-е место среди анемий после железодефицитной анемии (ЖДА) [3]. Заболеваемость в пожилом и старческом возрасте характеризуется полиморбидностью, т.е. накоплением заболеваний, среди которых значимое место занимает анемия. Распространенность АХЗ в пожилом и старческом возрасте варьирует от 2,9 до 61% у мужчин и от 3,3 до 41% у женщин. У госпитализированных пожилых больных ее частота достигает 36—80% (у амбулаторных боль-

ных — 5—14%). Частота анемий в пожилом возрасте распределяется следующим образом: ЖДА — 45%, АХЗ 68—76% (АХЗ, связанные с хроническими заболеваниями почек — 22,6%, хроническими диффузными заболеваниями печени — 22,4%, хроническими заболеваниями легких — 19%, хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 18%, хроническими эндокринологическими заболеваниями — 16%, злокачественными новообразованиями — 6%, ревматоидным артритом — 6%), острая и хроническая постгеморрагическая анемия — 6%, гемолитические анемии (приобретенные и наследственные) — 3%, апластические анемии — 3—4%, В₁₂ и фолиевые дефицитные анемии — 2—3%, неидентифицированные — 17%. У половины больных имеются сопутствующие заболевания, индуцирующие анемию (два и более), поэтому процентное распределение видов анемий условно. Не удается установить причину анемии у 17—20% больных [4].

Нормальные показатели гемограммы и обмена железа

Показатель	Мужчины	Женщины
Hb (гемоглобин), г/л	130—170	120—150
RBC (количество эритроцитов), млн/мкл	4,5—5,7	3,9—5,0
Ht (гематокрит), %	40—50	36—44
Цветовой показатель, ед.	0,85—1,05	0,85—1,05
Средний диаметр эритроцитов, мкм	7—8	7—8
MCV (средний объем эритроцита), фл (мкм ³)	80—97	80—97
MCH (среднее содержание Hb в одном эритроците), пг	27—32	27—32
MCHC (средняя концентрация Hb в эритроцитах), г/дл	30—38	30—38
RDW (коэффициент вариации объема эритроцитов; показатель анизоцитоза эритроцитов), %	13—14,5	13—14,5
Rt (ретикулоциты), %	0,5—1,5	0,5—1,5
СНг (среднее содержание Hb в ретикулоцитах), пг	28	28
Железо сыворотки, мкмоль/л	11,6—31,3	9—30,4
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	45—75	На 10—15% ниже
Содержание трансферрина, мг/л	< 60 лет: 2—4 мг/л;	> 60 лет: 1,8—3,8
Ферритин сыворотки, мкг/л	15—200	12—150
Насыщение трансферрина железом, %	15—45	
Растворимые трансферриновые рецепторы, мг/л	2,4 ± 0,67	

Основным патогенетическим механизмом при АХЗ считается перераспределение железа в клетках макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных или опухолевых процессах.

Анемии очень разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим признакам. В клинико-патогенетической классификации анемий выделяется раздел, касающийся нарушения обмена железа (железодефицитная, железоперераспределительная, сидероахрестическая анемия). В морфологической классификации анемий АХЗ относится к нормоцитарным анемиям, а по степени регенерации — к регенераторным.

В соответствии с МКБ 10-го пересмотра учитывают следующие формы анемий, связанных с хроническими заболеваниями: D63 Анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках; D63.0 Анемия при новообразованиях (C00+); D63.8 Анемия при других хронических болезнях, классифицированных в других рубриках.

Клинические ситуации, ассоциирующиеся с АХЗ: острые и хронические инфекции — вирусные, включая ВИЧ, бактериальные, паразитарные, грибковые; опухоли — гемобластозы, солидные опухоли; аутоиммунные заболевания — ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие заболевания соединительной ткани, васкулиты, саркоидоз; хронические воспалительные заболевания кишечника; хронические заболевания почек (ХЗП); эндокринная патология; заболевания печени; хронические невоспалительные заболевания — тяжелая травма, термические ожоги; смешанные заболевания — алкогольный цирроз печени, недостаточность кровообращения, тромбозы, ишемическая болезнь сердца [5].

Клинические проявления у больного анемией определяются патологией, вызывающей анемию, и выраженностью гипоксии тканей. АХЗ является одним из

симптомов какого либо общего заболевания, часто маскируя основное заболевание или маскируясь им. Наблюдается прямая связь между степенью АХЗ и тяжестью основного заболевания. Анемизация усиливает клинические проявления при поражении артерий, снабжающих головной мозг и нижние конечности, усугубляет сердечную недостаточность, при заболеваниях легких анемия обостряет гипоксический синдром. Организм адаптируется к низкому уровню гемоглобина (Hb) и эритроцитов, и больные часто свыкаются со своим недомоганием, объясняя его переутомлением на работе, психоэмоциональными перегрузками, другими факторами. Изменения со стороны внутренних органов появляются тогда, когда уровень Hb падает до 80—70 г/л, а при снижении концентрации Hb менее 40 г/л высока вероятность развития анемической комы [6].

Критерии анемии (по ВОЗ): женщины — концентрация Hb менее 120 г/л (во время беременности — менее 110 г/л), мужчины — концентрация Hb менее 130 г/л.

При АХЗ умеренной и легкой степени тяжести концентрация Hb обычно составляет 100—110 г/л, при тяжелых заболеваниях может снижаться до 80—90 г/л и ниже. Если степень снижения концентрации Hb не соответствует тяжести заболевания, необходимо искать другую (специфическую) причину анемии, в первую очередь кровотечение и гемолиз.

Нормальные показатели гемограммы и обмена железа в организме представлены в таблице [1].

При морфологическом исследовании эритроцитов при АХЗ выявляют нормохромию или умеренную гипохромию. Диаметр центрального просветления и периферическое «затемнение» в эритроците соотносятся примерно как 1:1, при гипохромии — как 2—3:1. Цветовой показатель равен 0,85—1,05 и в случае прогрессирования анемии становится гипохромным. В мазке крови при АХЗ преобладают нормоциты и редко могут быть микроциты. При нормоцитарных анемиях MCV равен 81—100 фл. В костном мозге наблюдается регенерация — число ретикулоцитов 1,5—5%. Количество лейкоцитов соответствует сопутствующей патологии. В случае инфекции и тяжелой интоксикации выявляется токсическая зернистость нейтрофилов. Для постановки диагноза необходимо оценить адекватность состояния обмена железа: железа сыворотки (ЖС), ферритин сыворотки (ФС), степень насыщения трансферрина железом (НТЖ) и сывороточный уровень трансферриновых рецепторов (ТфР).

Уровень ферритина — золотой стандарт для оценки количества железа, запасенного в организме: он прямо пропорционален накоплению железа в макрофагах и гепатоцитах, если при этом нет инфекции или воспалительного процесса. Его снижение имеет 100% специфичность в отношении выявления железодефицитных состояний. Концентрация ферритина может увеличиваться при АХЗ, связанных с инфекционным процессом, воспалением и злокачественным заболеванием.

Содержание Hb в ретикулоцитах более 28 пкг указывает на достаточные запасы железа для синтеза Hb и эритропоэза. Необходимо учитывать, что трансферрину (Тф) свойственны качества «отрицательного» белка острой фазы, т. е. острое воспаление способствует снижению его уровня. Злокачественные новообразования, заболевания печени, нефротический синдром и плохое питание могут уменьшать концентрацию сывороточного Тф, в то время как беременность и прием пероральных контрацептивов могут повышать этот показатель.

Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) отражает степень «голодания» сыворотки и коррелирует с уровнем Тф. При дефиците железа (ДЖ) наблюдается повышение ОЖСС. Уменьшение этого показателя наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся

значительной потерей или усиленным потреблением белка (нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, тяжелые ожоги, хронические инфекции и активные воспалительные процессы, злокачественные новообразования, тяжелые заболевания печени). Нет данных о влиянии воспалительных реакций на концентрацию ТфР [7].

Отличительной чертой АХЗ является сочетание ДЖ и соответственно недостатка железа в кроветворной ткани костного мозга с интенсивным захватом железа макрофагами и дендритными клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Высвобождаемое из разрушающихся эритроцитов железо, которое в нормальных условиях повторно используется в синтезе новых молекул гемоглобина, попадает в железосодержащее депо. В результате возрастает содержание ФС. АХЗ диагностируется при наличии гипоферремии и повышенного либо нормального уровня ФС. Это происходит в результате стимуляции накопления железа в РЭС и иммунной активации синтеза ферритина. При ЖДА и АХЗ отмечается снижение концентрации ЖС и насыщение Тф железом. Уменьшение насыщения Тф железом при АХЗ отражает снижение сывороточной концентрации железа, тогда как при ЖДА происходит увеличение содержания Тф (в первом случае данный показатель находится в пределах нормы либо повышен), что делает уменьшение насыщения Тф железом более выраженным. При сочетании АХЗ с сопутствующей ЖДА чаще отмечаются микроцитоз и более тяжелая степень выраженности патологических изменений. Для выявления функционального ДЖ в период проведения терапии эритропоэтином (ЭПО) у пациентов с АХЗ предлагается определять процентное соотношение гипохромии эритроцитов и уровня Hb в ретикулоцитах [8].

Диагностические критерии АХЗ: клинические признаки (зависят от заболевания: воспалительное, опухолевое или инфекционное); патология (гипопролиферативная анемия, нарушение выделения железа из клеток системы мононуклеарных фагоцитов для синтеза Hb, срок жизни эритроцитов снижен); данные лабораторных исследований (лейкоциты и тромбоциты: изменения зависят от заболевания, при котором наблюдается анемия; эритроциты: уровень Hb снижен — чаще анемия от легкой (Hb 95 г/л) до умеренной (Hb 80 г/л) степени тяжести; Ht снижен; нормоцитарная/нормохромная анемия; микроцитарная гипохромная анемия; количество ретикулоцитов в крови в норме или немного повышено; биохимический анализ крови: уровень ЖС нормальный или умеренно снижен; ОЖСС в норме или снижена; снижен или нормальный уровень Тф; снижено НТЖ; уровень ФС в норме или повышен; уровень цитокинов повышен; красный костный мозг: содержание гемосидерина в норме или повышено, количество сидеробластов снижено); лечение: отсутствие эффект лечения препаратами железа [5].

Частные формы АХЗ

Анемии при хронических воспалительных (инфекционных) заболеваниях. Чаще всего анемия развивается при гнойных заболеваниях легких, почек и других органов спустя месяц после начала болезни. Hb снижается до 110—90 г/л. АХЗ может стать ведущим симптомом скрытопротекающего заболевания. При таких АХЗ не требуется специальной корригирующей терапии, лечение должно быть направлено на основное заболевание.

Анемия на фоне ВИЧ-инфекции. Вирусная нагрузка при ВИЧ-инфекции обратно пропорционально коррелирует со всеми гематологическими показателями. Заболевание может вызывать анемию путем влияния на продукцию цитокинов и подавления эритропоэза, уменьшения концентрации ЭПО и увеличения риска развития оппортунистических инфекций. Терапия, используемая в лечении ВИЧ, также является причиной снижения количества эритроци-

тов (миелотоксическое действие). Анемия ассоциируется с уменьшением продолжительности жизни и ухудшением качества жизни ВИЧ-положительных больных [9].

Анемия при хроническом заболевании почек (ХЗП). Сахарный диабет и артериальная гипертензия являются основными причинами терминальной стадии ХЗП. Для пациентов с впервые установленным диагнозом ХЗП основной задачей является замедление прогрессирования заболевания за счет оптимизации лечения основного заболевания. Анемия при ХЗП развивается вследствие неспособности почек секретировать достаточное количество ЭПО для стимуляции адекватного эритропоэза и усугубляется ДЖ, тяжелым гиперпаратиреозом, острыми или хроническими воспалительными заболеваниями, укорочением продолжительности жизни эритроцитов. Анемия усугубляется по мере прогрессирования ХЗП. Руководство NKF—K/DOQI [10] рекомендует поддерживать Hb на уровне 110—120 г/л у пациентов с терминальной стадией ХЗП. Следует поддерживать Hb на том же уровне (110—120 г/л) у пациентов с ХЗП не в терминальной стадии. Консультация нефролога рекомендуется при уровне креатинина сыворотки 1,5 мг/дл для женщин и до 2 мг/дл для мужчин (только 20—25% пациентов направляются к нефрологу до того, как им требуется проведение диализа).

Диагностические критерии анемии при ХЗП. Клинические признаки (симптомы) зависят от степени тяжести анемии и могут манифестировать желудочно-кишечным или маточным кровотечением, появляется утомление), патология (недостаточность экскреторной функции почек и накопление продуктов обмена в плазме крови, обусловленные снижением срока жизни эритроцитов и умеренной гемолитической анемией, недостаточностью выработки почками ЭПО). Данные лабораторных исследований (лейкоциты — без морфологических и количественных особенностей; тромбоциты — количество в крови в норме или немного повышено, функционирование может быть патологически изменено; эритроциты — нормоцитарная/нормохромная анемия; эритроциты с зазубренным краем (эхиноциты); количество ретикулоцитов в норме) [11].

Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани обусловлена нарушением синтеза ЭПО, ДЖ вследствие кровопотери из язв и эрозий ЖКТ, развивающихся при длительном приеме противовоспалительных средств. Ревматоидный артрит сопровождается анемией в 16—65% случаев. В группе больных с анемическим синдромом 77% пациентов имеют АХЗ и 23% — ЖДА. Развитию анемии при ревматоидном артрите способствует повышенный уровень воспалительных цитокинов. Примерно у половины больных системной красной волчанкой наблюдается анемия с содержанием Hb менее 100 г/л, она или гипо- или нормохромного типа. Во всех случаях анемии на фоне болезней соединительной ткани необходимо лечение основного заболевания.

Диагностические критерии анемии при системной красной волчанке. Клинические признаки (субфебрильная температура тела, артрит и артралгия, поражение кожи, нарушения со стороны нервной системы (психологические и неврологические изменения), перикардит, боль в грудной клетке, обусловленная плевритом, анорексия, тошнота, рвота и боль в животе, гепатомегалия), патология (клеточный иммунитет ослаблен, циркулирующие иммунные комплексы могут вызвать повреждение тканей многих систем органов). Данные лабораторных исследований (количество лейкоцитов в крови снижено (как правило, оно составляет более $2,0 \cdot 10^9$ /л); количество тромбоцитов в крови также снижено; эритроциты — нормоцитарная/нормохромная анемия, гемолиз, аутоантитела; циркулирующие антикоагулянты могут вызвать удлинение парциального тромбoplastинового времени; могут присутствовать антинуклеарные антитела, которые могут

приводить к появлению клеток красной волчанки; уровни компонента низкие).

Диагностические критерии анемии при хроническом гепатите и циррозе печени. Клинические признаки (анемия вторична по отношению к нарушениям функции печени, самая распространенная причина немегалобластной макроцитарной анемии, наблюдается примерно в половине случаев заболеваний печени), патология многообразная (гемолиз, сниженный ответ костного мозга, дефицит фолиевой кислоты; кровопотеря, нарушения в липидном составе мембраны эритроцита). Данные лабораторных исследований (лейкоциты — нейтропения, нейтрофилез или лимфопения; тромбоциты — количество в крови снижено, патологическое функционирование; эритроциты — анемия легкой или умеренной степеней (макроцитарная, нормоцитарная, микроцитарная), округлые макроциты, мишеневидные эритроциты, шпоровидные эритроциты, акантоциты; количество ретикулоцитов в крови повышено); красный костный мозг (нормо- или гиперклеточный с эритроидной гиперплазией, вакуолизация клеток—предшественников эритроцитов).

Эндокринная патология встречается довольно часто. При этом возможно развитие всех морфологических вариантов анемии: нормо-, гипо-, макроцитарной. Так, при первичном гиперпаратиреозидизме АХЗ наблюдается у каждого второго больного. Гипотиреоз сопровождается анемией у 30—60% пациентов. Анемия при гипопитуитаризме встречается в 32 — 46% случаев. Во всем мире продолжает расти число больных сахарным диабетом. По мере прогрессирования сахарного диабета базальная мембрана клубочков утолщается в результате гликозилирования, что приводит к повышению внутривисочечного давления. Это повреждение приводит к снижению продукции ЭПО и развитию анемии [12].

Диагностические критерии анемии при эндокринных заболеваниях. Клинические признаки (симптомы являются специфическими: гипертиреоз, гипотиреоз, гиперфункция коры надпочечников, гипофункция коры надпочечников, гипоандрогенемия, сахарный диабет), патология (гипертиреоз — повышенная общая масса эритроцитов крови обусловлена ускоренной пролиферацией; гипотиреоз — уменьшение общей массы эритроцитов крови обусловлено снижением потребности в кислороде; гиперфункция коры надпочечников — умеренное полицитемическое состояние обусловлено повышенным уровнем андрогенов; гипофункция коры надпочечников — состояние гемоконцентрации с нормальным или немного повышенным уровнем гематокрита, обусловленное нехваткой минералокортикоидов; гипогонадизм — анемия, обусловленная сниженным уровнем андрогенов; сахарный диабет — ложно повышенный уровень гематокрита, при кетоацидозе может развиваться острый гемолиз) [13].

Анемия при злокачественных новообразованиях (ЗН). Распространенность анемии у больных ЗН варьирует от 5 до 90%. Легкая анемия после проведения химиотерапии наблюдается у 100% пациентов, а частота среднетяжелой и тяжелой анемии может достигать 80%. Возникновение анемии способствует прогрессированию основного заболевания. Анемия при ЗН является результатом цитокинопосредованной регуляции эритропоэза: нарушение утилизации железа, супрессия дифференцировки эритроидных клеток — предшественников и неадекватная продукция ЭПО и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов. Приблизительно 75% пациентов с ЗН предъявляют жалобы на симптомы утомляемости (слабость, апатия), проблемы с началом и окончанием выполнения заданий, на необходимость поспать в течение дня (61% пациентов отмечали, что утомляемость более неблагоприятно воздействует на их жизнь, чем боли, связанные с ЗН). Другие побочные эффекты, связанные с анемией: учащенное

сердцебиение, нарушение когнитивных функций, тошнота, снижение температуры кожных покровов, нарушение функции иммунной системы, головокружение, головная боль, боль в груди, одышка, депрессия и нарушение работоспособности. Наличие анемии у больных ЗН повышает риск смерти. Анемия оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз у больных ЗН. Лечение анемии снижает потребность в гемотрансфузиях на 7—47%. Лишь у 50% онкологических больных наблюдается полноценный терапевтический ответ на обычные дозы ЭПО. Внутривенное введение железа значительно улучшает ответ на терапию ЭПО [14].

Анемия при хронической сердечной недостаточности (ХСН). При застойной ХСН анемия выявляется у 17% пациентов, более половины (58%) из которых имеют АХЗ. Распространенность и тяжесть анемии увеличиваются с возрастанием функционального класса ХСН. При ХСН развивается ишемия костного мозга, повышается уровень провоспалительных цитокинов, что угнетает нормальный гемопоэз и уменьшает продолжительность жизни эритроцитов, затрудняется высвобождение железа из РЭС, нарушаются синтез и рецепция ЭПО. Широкое применение аспирина для лечения сердечной патологии нередко приводит к образованию язвенных дефектов слизистой ЖКТ и кровотечениям из них. Побочным эффектом при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может быть снижение уровня эндогенного ЭПО, непосредственное угнетение эритропоэза и усугубление анемии. Наличие анемии приводит к стойкой ишемии миокарда. Даже при отсутствии органических заболеваний сердечно-сосудистой системы тяжелая анемия (уровень Hb менее 40—50 г/л) ведет к застойной ХСН. Выраженность кардиальных симптомов прямо коррелирует с тяжестью и продолжительностью анемии. При резистентной к стандартной терапии застойной ХСН и анемии назначение рекомбинантного ЭПО (при необходимости в сочетании с препаратами железа) способствует улучшению клинических проявлений ХСН, при этом снижается потребность в диуретиках, улучшается переносимость физических нагрузок, снижается летальность от сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем при использовании ЭПО следует соблюдать осторожность, есть сведения, что повышение уровня Ht выше 35% сопровождается увеличением риска развития острого инфаркта миокарда и смерти, во всяком случае при наличии терминальной почечной недостаточности у больных с ХСН [15].

Диагностический алгоритм при анемии хронического течения. Первоначально исключается гемолитический характер анемии на основании исследования билирубина, ретикулоцитов и наличия стеркобилина в кале. При исключении гемолиза тактику определяет картина периферической крови. При низком цветовом показателе (ЦП) определяется уровень ЖС. Его снижение обязывает искать причину гипохромии (источник кровотоочивости, дефект питания, наличие опухоли, хроническая инфекция). При повышенном ЦП и панцитопении необходима стеральная пункция. Она позволит подтвердить мегалобластную трансформацию костного мозга или лейкомию. Мегалобластное кроветворение обязывает исключать опухоль желудка, глистную инвазию. Негативные результаты предшествующих этапов обследования являются показанием к трепанобиопсии. Для анализа компенсаторной активности эритропоэза и оценки эффективности последующей терапии обязательно определение в крови содержания ретикулоцитов и его динамики. Эффект лечения препаратами железа и витамином В₁₂ определяется развитием так называемого ретикулоцитарного криза, т. е. возрастанием количества ретикулоцитов (норма 1—2%) при лечении железом до

3—5% к 5—7-му дню терапии, а при лечении витамином В₁₂ — до 10—30% к тому же сроку. В обязательном порядке необходимо изучать морфологию эритроцитов в мазке периферической крови. Это тем более важно, что определение ЦП может быть ошибочным, а морфология эритроцитов поможет выявить как гипо- или гиперхромную эритроцитоз, так и другие их изменения, характерные для той или иной анемии.

Алгоритм обследования при наличии нормоцитарной анемии. При наличии у пациента с анемией эритроцитов нормального вида и размера в первую очередь требуется подсчет количества ретикулоцитов. При повышенном уровне ретикулоцитов необходима дифференциальная диагностика между постгеморрагической и гемолитической анемией. Если уровень ретикулоцитов нормальный или сниженный, определяют ЖС. При снижении его содержания необходимо дифференцировать ранний ДЖ и АХЗ. При нормальном или повышенном уровне ЖС следует в первую очередь провести обследование на предмет исключения заболеваний почек, печени или эндокринной системы. При нормальном уровне ЖС и отсутствии хронических заболеваний необходимо исследовать костный мозг. Это позволит обнаружить возможную инфильтрацию костного мозга лейкемическими клетками, метастазами опухоли, разрастанием фиброзной ткани, выявить миелодиспластический синдром, замаскированную мегалобластную анемию, а также констатировать апластические анемии или редко встречаемый тип наследственной дисэритропоэтической анемии, при которой имеются многоядерные эритробласты. При нормоцитарной анемии в первую очередь следует исключить ХПН, дефекты питания, а также гемолитические анемии [16].

Анемия — не диагноз, а синдром. После проведения лабораторного исследования и выявления АХЗ необходимо провести комплексное обследование больного для постановки диагноза основного заболевания. При инфекционно-воспалительных заболеваниях легких (бронхоэктазы, абсцессы, эмпиема плевры) основными методами являются рентгенологическое и томографическое исследование легких, бронхологическое обследование (бронхография, бронхоскопия). Заболевания органов брюшной полости (холангиты, абсцессы печени, поддиафрагмальный абсцесс, межпетлевой абсцесс, перитонит, воспалительные процессы в малом тазу) выявляются с помощью УЗИ, лапароскопии органов брюшной полости, гинекологического обследования. Патологические процессы в почках и мочевыводящих путях (апостематозный нефрит, карбункул почки; хронический пиелонефрит и др.) помогают определить УЗИ почек, нефроурологическое обследование, бактериологический анализ мочи. Первичная диагностика хронического остеомиелита — рентгенография костей, инфекционного эндокардита — бактериологическое исследование крови, эхокардиография, сепсиса — бактериологическое исследование крови, рентгенологическое исследование легких, гинекологическое обследование, УЗИ органов брюшной полости, почек. Диагностика хронического активного гепатита — изучение функциональных проб печени, сывороточных маркеров вирусов гепатита, иммунологических показателей, определение антител к антигенам, УЗИ и биопсия печени; ревматоидного артрита — рентгенография суставов, исследование крови на ревматоидный фактор, на антитела к цитруллинированному пептиду и цитруллинированному виментину; серонегативных артритов — рентгенография суставов пояснично-крестцового отдела позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, исследование на хламидийную инфекцию, анализ крови на ревматоидный фактор. Для диагностики туберкулеза различных локализаций проводят рентгенографию и томографию легких, исследуют мокроту и промывные воды бронхов, а также проводят нефроурологическое обследование с ана-

лизом мочи, УЗИ, используют рентгенологические методы (при туберкулезе почек и мочевыводящей системы), назначают обследование у уролога и гинеколога (при урогенитальном туберкулезе).

Диагностика саркоидоза — рентгенография легких, компьютерная томография средостения. При подозрении на злокачественные опухоли выполняется полная программа онкологического поиска (эндоскопические, рентгенологические методы, УЗИ, биопсия) для выявления первичной опухоли или ее метастазов, проводятся биопсия периферических лимфоузлов и кожи (в измененных участках), бронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией легкого, диагностический бронхоальвеолярный лаваж, открытая биопсия легких (при неинформативности других методов) [5].

Общие принципы лечения. Если при эффективном лечении основного заболевания не удается устранить анемию, используют дополнительные методы [17, 18]. У больных с АХЗ обоснованно применение агентов, усиливающих эритропоэз — рекомбинантного ЭПО. Патогенетический эффект ЭПО заключается в противодействии антипролиферативному влиянию цитокинов, стимуляции захвата железа и синтеза гема в эритроидных предшественниках. Синтетический ЭПО является основным средством, применяемым для лечения в наши дни. Его основная задача — заменить эндогенный ЭПО, который вырабатывается в недостаточном количестве у людей с АХЗ [19].

По данным литературы, доля больных с АХЗ, отвечающих на терапию ЭПО, составляет 25% при миелодиспластическом синдроме, 80% — при множественной миеломе, 95% — при ревматоидном артрите и ХЗП. Слабый ответ на лечение ЭПО сопровождается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и плохой доступностью железа для эритроцитарного роста — с другой. До начала терапии и в процессе лечения (при отсутствии эффекта) должен быть исключен ДЖ. Желательно измерить концентрацию эндогенного ЭПО еще до начала лечения. Если она превышает 500 МЕ/мл, вероятность эффективного использования синтетического ЭПО невелика. В остальных случаях рекомендуются парентеральные инъекции ЭПО, который увеличивает число эритроцитов, ретикулоцитов и повышает уровень Hb, а также скорость включения железа в клетки, специфически стимулирует эритропоэз, не влияя на лейкопоэз. Клинический эффект терапии ЭПО выражается в коррекции анемии и снижении потребности в переливаниях крови. Возможно также дополнительное положительное влияние ЭПО на течение основного заболевания (через взаимодействие с каскадом цитокинов) [20].

При АХЗ кровотворение характеризуется недостаточной доступностью железа, мнения о целесообразности терапии железом этих больных неоднозначны. Одним из аргументов против такой терапии при АХЗ служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки используют железо для своего роста. Терапия железом не рекомендуется у пациентов с АХЗ без ДЖ при высоком или нормальном уровне ферритина (> 200 мкг/л) из-за риска развития побочных эффектов, и перегрузки железом. Наряду с этим у больных АХЗ, как было указано ранее, нередко отмечается абсолютный ДЖ, а в процессе лечения препаратами рекомбинантного ЭПО возможно также развитие функционального ДЖ со снижением насыщения Тф и уровня ферритина (на 50—75% ниже нормы). При сопутствующем абсолютном и функциональном ДЖ больным рекомендуется дополнительно к ЭПО назначать препараты железа, преимущественно парентерально, поскольку всасывание железа в двенадцатиперстной кишке при АХЗ подавлено. Парентеральное введение железа усиливает ответ на ЭПО. При этом введение железа не сопровождается инфекционными осложнениями, поскольку в данном случае оно, по-видимому, потребляется в боль-

шей степени эритроцитарным ростом, чем микробными агентами [21, 22].

В случае гиперкоагуляционного синдрома, развивающегося при анемиях на фоне злокачественных, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний и особенно при восстановлении уровня Hb с помощью противоанемической терапии, показано применение средств дезагрегантного, реологического действия: малых доз аспирина, плавикса, тиклида, никотиновой кислоты и при показаниях — трансфузий свежезамороженной плазмы под контролем коагулограммы [4].

При хронической анемии нет необходимости в проведении гемотрансфузий даже в случаях тяжелой анемии, поскольку она развивается постепенно, пациент адаптируется к анемизации. Трансфузии оправданы при угрожающем жизни состоянии, наличии выраженных симптомов со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем (тахикардия, одышка), затрудняющих повседневную жизнь пациента. Чаще такая симптоматика развивается при снижении уровня Hb ниже 70 г/л. Однократно переливается 2—4 Ед эритроцитарной массы. Не следует стремиться быстро скорректировать тяжелую анемию, так как при этом возникает риск последующей гипervолемии и сердечной недостаточности [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer J.H., Reams G.P. The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. Arch. Intern. Med. 1995; 155 (13): 1361—8.
2. Чазова И.Е., Фомин В.В., Пальцева Е.М. Прямой ингибитор ренина алискирен: новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии. Клиническая нефрология. 2009; 1: 44—9.
3. Чазова И.Е., Фомин В.В. Прямой ингибитор ренина алискирен: возможности коррекции кардио-ренального синдрома. Системные гипертензии. 2009; 4: 53—8.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. Системные гипертензии. 2010; 3: 5—26.
5. Демидова А.В. Анемии. М.: МЕДпресс-информ. 2006.
6. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Вып. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Cash J.M., Slars D.A. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in series of unselected hospitalized patients. Am. J. Med. 1989; 87.
8. Ковалева Л.Г. Анемия у пожилых. Врач. 2005; 1: 15—9.
9. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. т. 4. Диагностика болезней системы крови. М.: Медицинская литература. 2001.
10. Murphy S.T., Parfrey P.S. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end-stage renal disease. Semin. Nephrol. 2000; 20: 350—5.
11. Милованов Ю.С., Милоанова С.Ю. Анемия при диабетической нефропатии. Лечащий врач. 2008; 3: 20—4.
12. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью. Анемия. 2005; 2: 9—25.
13. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. и др. Лабораторная гематология. М.: Юнимед-пресс; 2002.
14. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований. М.: Лабор; 2008.
15. Volberding P.A., Levine A.M., Dieterich D. Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. Clin. Infect. Dis. 2004; 38: 1454—63.
16. NKF—K/DOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002) Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. Am. J. Kidney Dis. 2001; 37 (Suppl. 1): 182—238.
17. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev. 2002; 6: 87—96.
18. Чучалин А.Г., ред. Российский терапевтический справочник. М.: ГЭОТАР—Медиа. 2007.

19. Андерсон Ш. Атлас гематологии. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2007.
20. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Этиология и патогенез анемий при злокачественных новообразованиях. Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2004; 3 (1): 50—5.
21. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; 4 (5): 224—8.
22. Андреев Н.А., Балева Л.В. Железodefицитные состояния и железodefицитная анемия. Вестник современной клинической медицины. 2009; 2 (3): 60—5.
23. Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Кондратьева Т.Б. Анемический синдром. М.: Практическая медицина. 2006.

REFERENCES

1. Bauer J.H., Reams G.P. The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. Arch. Intern. Med. 1995; 155 (13): 1361—8.
2. Chazova I.E., Fomin V.V., Pal'tseva E.M. Pryamoy ingibitor renina aliskiren: novye vozmozhnosti zashchity почек pri arterial'noy gipertonii. Klinicheskaya nefrologiya. 2009; 1: 44—9 (in Russian).
3. Chazova I.E., Fomin V.V. Pryamoy ingibitor renina aliskiren: vozmozhnosti korrektsii kardio-renal'nogo sindroma. Sistemnye gipertenzii. 2009; 4: 53—8 (in Russian).
4. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii: Rossiyskie rekomendatsii. Sistemnye gipertenzii. 2010; 3: 5—26 (in Russian).
5. Demidova A.V. Anemii. M.: MEDpress-inform; 2006. (in Russian).
6. Klinicheskie rekomendatsii. Standarty vedeniya bol'nykh. Vypusk 2. M.: GEOTAR—Media, 2008 (in Russian).
7. Cash J.M., Slars D.A. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in series of unselected hospitalized patients. Am. J. Med. 1989; 87.
8. Kovaleva L.G. Anemiya u pozhilykh. Vrach. 2005; 1: 15—9 (in Russian).
9. Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. t. 4. Diagnostika bolezney sistemy krovi. M.: Meditsinskaya literatura. 2001 (in Russian).
10. Murphy S.T., Parfrey P.S. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end-stage renal disease. Semin. Nephrol. 2000; 20: 350—5.
11. Milovanov Yu.S., Milovanova S.Yu. Anemiya pri diabeticheskoy nefropatii. Lechashchiy vrach. 2008; 3: 20—4 (in Russian).
12. Ermolenko V.M., Khasabov N.N., Mikhaylova N.A. Rekomendatsii po primeneniyu preparatov zheleza u bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. Anemiya. 2005; 2: 9—25 (in Russian).
13. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E. et al. Laboratornaya gematologiya. M.: Yunimed-press; 2002 (in Russian).
14. Men'shikova V.V., ed. Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. M.: Labora; 2008 (in Russian).
15. Volberding P.A., Levine A.M., Dieterich D. Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. Clin. Infect. Dis. 2004; 38: 1454—63.
16. NKF—K/DOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002) Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. Am. J. Kidney Dis. 2001; 37 (Suppl. 1): 182—238.
17. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev. 2002; 6: 87—96.
18. Chuchalin A.G., ed. Rossiyskiy terapevticheskiy spravochnik. M.: GEOTAR—Media; 2007 (in Russian).
19. Anderson Sh. Atlas gematologii. Per. s angl. M.: Logosfera; 2007 (in Russian).
20. Pavlov A.D., Morshchakova E.F. Etiologiya i patogenez anemii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. Voprosy gematologii, onkologii i immunologii v pediatrii. 2004; 3 (1): 50—5 (in Russian).
21. Arutyunov G.P. Anemiya u bol'nykh s KhSN. Serdechnaya nedostatochnost'. 2003; 4 (5): 224—8 (in Russian).
22. Andreev N.A., Baleeva L.V. Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i zhelezodefitsitnaya anemiya. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2009; 2 (3): 60—5 (in Russian).
23. Bokarev I.N., Nemchinov E.N., Kondrat'eva T.B. Anemicheskiy sindrom. M.: Prakticheskaya meditsina; 2006 (in Russian).

Поступила 21.05.13