

Л.И. Идельсон

ГИПОХРОМНЫЕ АНЕМИИ

М., Медицина, 1981.

Глава 1 ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И СИНТЕЗ ГЕМОГЛОБИНА 2

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА 2

Всасывание железа 3

Перенос железа 5

Железо эритрокариоцитов 6

Депонирование железа 6

Потери железа из организма 7

СИНТЕЗ ГЕМА 8

СТРУКТУРА ГЛОБИНА 11

Глава 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 12

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 12

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 15

КЛИНИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 15

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 17

ИЗУЧЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ И КИНЕТИКИ ЖЕЛЕЗА С ПОМОЩЬЮ РАДИОАКТИВНОГО ЖЕЛЕЗА 23

Глава 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 24

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ОБИЛЬНЫМИ И ДЛИТЕЛЬНЫМИ МЕНСТРУАЦИЯМИ 24

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С КРОВОПОТЕРЕЙ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 26

Опухоли желудка и кишечника 26

Неопухольевые заболевания 28

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ И ГЕМОСИДЕРИНУРИЕЙ 33

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ 34

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ 35

ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПОДРОСТКОВ 40

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОПОТЕРЕЙ В ЗАМКНУТЫЕ ПОЛОСТИ И НАРУШЕНИЕМ РЕУТИЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗА 42

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ПРИ СИНДРОМЕ НАРУШЕННОГО КИШЕЧНОГО ВСАСЫВАНИЯ 47

НАСЛЕДСТВЕННАЯ АТРАНСФЕРРИНЕМИЯ 49

АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С АНТИТЕЛАМИ К ТРАНСФЕРРИНУ 49

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ РЕУТИЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗА 50

Глава 4 ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ 50

ЛЕЧЕНИЕ 50

ПРОФИЛАКТИКА 55

Глава 5 АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ИЛИ УТИЛИЗАЦИИ ПОРФИРИНОВ 55

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ 56

ПРИБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ 62

Анемии, связанные со свинцовым отравлением 62

Анемии, связанные с повышенным потреблением витамина В6 65

Глава 6 ТАЛАССЕМИИ 66

ГОМОЗИГОТНАЯ β -ТАЛАССЕМИЯ 68

ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ β -ТАЛАССЕМИЯ 69

α -ТАЛАССЕМИЯ 71

$\beta\delta$ -ТАЛАССЕМИЯ 75

ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯ LEPORE 76

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ 76

ЛЕЧЕНИЕ 79

Глава 1 ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И СИНТЕЗ ГЕМОГЛОБИНА

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

Железо — один из основных по значимости элементов, входящих в организм, однако в весовом отношении оно составляет лишь 0,0065% массы тела. По данным Jacobs, Worwood (1974). в организме взрослого человека с массой тела 70 кг имеется 4,5 г железа.

Почти все железо, входящее в состав организма, является составной частью различных белков. Наиболее важный из них — гемоглобин — состоит из небелковой части, гема и белковой части — глобина. В молекуле гема железо связано с протопорфирином. Гем входит не только в состав гемоглобина. Гем содержится в миоглобине, цитохромах, входит в состав каталазы, лактопероксидазы. Основным белком, содержащим железо и не имеющим гемовой группы, является ферритин. Входит железо и в состав производного ферритина — гемосидерина. Не содержит гема белок трансферрин, переносящий железо. Железо в негемовой форме входит в состав ряда ферментов (аконитаза, ксантиноксидаза, НАД-Н-дегидрогеназа). Tipton, Cook (1963) с помощью метода эмиссионной спектроскопии исследовали содержание железа в различных органах людей, погибших от травм. Оказалось, что наибольшее количество железа содержится в селезенке (в среднем 336 мкг/г), затем в легких (319 мкг/г) и печени (195 мкг/г). В других тканях концентрация железа значительно меньше (в мышцах 42 мкг/г, поджелудочной железе — 51 мкг/г). Высокое содержание железа в селезенке и легких связано с большим количеством крови в этих органах.

Следовательно, если исключить содержание железа в крови, имеющейся в органе, наибольшее количество железа содержится в мышцах (27,9%) Большую часть железа мышц составляет железо, входящее в состав ферритина (69,1% железа мышц); остальная часть входит в миоглобин (21,9%). В печени откладывается 7,8% железа организма, в основном в составе ферритина и гемосидерина (табл.1).

Таблица I. Распределение железа в организме мужчины с массой тела 70 кг (по Jacobs, Worwood, 1974)

Белок	Ткань	Общее содержание железа, г	% от общего содержания железа
Гемоглобин	Эритроциты крови	2,60	57,6
Миоглобин	Мышцы	0,40	8,9
Митохондриальные цитохромы	Все органы	0,017	0,4
Каталазы	» »	0,05	0,1
Негемовые белки (включая ферритин и гемосидерин)	Печень	0,35	7,8
	Селезенка	0,02	0,4
	Мышцы	0,86	19,0
	Костный мозг	0,26	5,8
Трансферрин	Плазма	0,004	0,1

Основной белок, содержащий железо, — это гемоглобин, функция которого состоит в переносе кислорода от легких тканям. Белок, содержащий железо запасов, — это ферритин. Железо запасов входит также в состав белка гемосидерина. Белком, связывающим железо в сыворотке и переносящим его в костный мозг и в другие ткани, является трансферрин.

Трансферрин — белок плазмы крови, относящийся к β -глобулинам. Он имеет молекулярную массу около 80000 и состоит из одной полипептидной цепи, имеющей 2 активных участка, каждый из которых способен связать по одному атому железа в трехвалентной форме. По своей химической структуре Трансферрин — гликопротеин, содержащий 6% углеводов. Одна молекула трансферрина содержит 4 группы сиаловых кислот. Трансферрин может связывать не только трехвалентное железо, но и некоторые другие ионы металлов — Cr^{+++} , Mn^{++} , Cu^{++} , но железо связывается трансферрином в первую очередь и значительно более прочно. Трансферрин может синтезироваться различными тканями, однако у людей основным источником синтеза трансферрина является печень [Prunier et al., 1964]. Образуют Трансферрин гепатоциты. За сутки производится 12—24 мг белка на 1 кг массы тела, что эквивалентно 5—9% от всего количества трансферрина.

Железо запасов может находиться в двух формах — в виде ферритина и гемосидерина. Ферритин — своеобразный белок, состоящий из белка апоферритина, окружающего со всех сторон ядро — большое количе-

ство атомов железа. Ферритин в норме определяется во всех клетках организма, особенно много его в печени и мышцах. В малом количестве ферритин определяется в плазме. Гемосидерин — это производное ферритина с более высокой концентрацией железа.

Лабильный пул железа. Это понятие появилось при изучении кинетики железа [Greenberg, Wintrobe, 1944; Pollycove, Mortimer, 1961]. Железо покидает плазму и входит в интерстициальное пространство, в межклеточные промежутки, где может связываться с клеточной мембраной. Часть этого железа возвращается в плазму, и этот процесс приводит к отклонению линии клиренса железа, что выявляется в первый или во второй день после введения радиоактивного железа. Изменение в наклоне линии зависит от количества так называемого лабильного пула. Рассчитано, что в норме лабильный пул содержит 80—90 мг железа. Остается неясным — идет ли речь об одной или нескольких фракциях.

Тканевое железо — это железо (6—8 мг), входящее в состав цитохромов и других ферментов, имеющих во всех тканях организма.

Всасывание железа

Всасывание железа определяет в основном содержание железа в организме и является ведущим фактором в регуляции состава железа в теле у человека и животного. Выделение железа из организма — процесс недостаточно регулируемый. Существует сложный механизм, препятствующий всасыванию избыточного количества железа.

Место всасывания. Хотя теоретически весь кишечник способен осуществлять всасывание железа, включая толстую кишку, основное количество железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, а также в начальной части тощей кишки. Эти данные были установлены как в эксперименте на крысах и собаках, так и при клинических исследованиях, проведенных у здоровых людей и у больных железодефицитной анемией. По данным Wheby (1970), чем больше дефицит железа, тем дальше в тощую кишку распространяется зона всасывания железа.

Механизм всасывания железа. Вопрос о механизме всасывания железа нельзя считать решенным. Ни одна из существующих гипотез не может полностью объяснить механизм регуляции всасывания железа. Наибольшей популярностью пользовалась гипотеза, выдвинутая Granick (1949), по которой основная роль в регуляции всасывания железа отводится соотношению между белком апоферритином, свободным от железа, и ферритином, связанным с железом. Согласно этой гипотезе прием большого количества железа приводит к насыщению апоферритина и прекращению всасывания железа. Наступает так называемый слизистый блок. При малом количестве железа в организме в слизистой оболочке кишки содержится мало ферритина, в результате чего всасывание железа усиливается. Однако некоторые факты не могут быть объяснены гипотезой Граника. При приеме больших доз железа всасывание его значительно возрастает, несмотря на имеющийся слизистый блок; при активации эритропоэза всасывание возрастает, несмотря на высокое содержание железа в слизистой оболочке кишки [Brown et al., 1958; Weintraub et al., 1964]. По мнению Wheby (1956), процесс всасывания железа у человека включает в себя три компонента: а) проникновение железа в слизистую оболочку из просвета кишки; б) проникновение железа из слизистой оболочки кишки в плазму; в) заполнение запасов железа в слизистой оболочке и влияние этих запасов на всасывание. Скорость проникновения железа в слизистую оболочку из просвета кишки всегда больше, чем скорость поступления железа из слизистой оболочки кишки в плазму. Хотя обе величины зависят от потребностей железа в организме, проникновение железа в слизистую оболочку кишки в меньшей степени зависит от содержания железа в организме, чем проникновение железа из слизистой оболочки в плазму. При повышенной потребности организма в железе скорость его поступления в плазму из слизистой оболочки приближается к скорости проникновения в слизистую оболочку кишки. При этом железо в слизистой оболочке практически не откладывается. Время прохождения железа через слизистую оболочку составляет несколько часов; в этот период она рефрактерна к дальнейшему всасыванию железа. Через некоторое время железо вновь всасывается с такой же интенсивностью. При уменьшении потребности организма в железе уменьшается скорость проникновения его в слизистую оболочку кишки, еще в большей степени уменьшается дальнейшее поступление железа в плазму. При этом большая часть железа, которое не всасывается, откладывается в виде ферритина.

Захват железа слизистой оболочкой кишки — не простая физическая адсорбция. Этот процесс осуществляется щеточной каймой клетки. По данным Parmley с соавт. (1978), применявших цитохимические методы исследования и электронную микроскопию, двухвалентное железо в мембране микроворсинок окисляется в трехвалентное, которое, по всей вероятности, связывается с каким-то носителем, однако природа этого носителя пока не ясна.

Всасывание железа, входящего в состав гема, резко отличается от всасывания ионизированного железа. Молекула гема разлагается не в просвете кишки, а в слизистой оболочке кишки, где имеется фермент гемоксигеназа, присутствие которого необходимо для распада молекулы гема на билирубин, окись углерода и ионизи-

рованное железо [Conrad et al., 1967; Raffin et al., 1974]. Всасывание гема происходит значительно более интенсивно, чем всасывание неорганического пищевого железа.

При нормальном содержании в организме железа значительная часть его проходит через слизистую оболочку кишки в ток крови, определенная часть задерживается в слизистой. При недостатке железа в слизистой задерживается значительно меньшая его часть, основная часть оказывается в плазме. При избытке железа в организме основная часть железа, проникшего в слизистую оболочку, в ней и задерживается. В дальнейшем эпителиальная клетка, наполненная железом, продвигается от основания к концу ворсинки, затем сливается и терется с калом вместе с невсосавшимся железом.

Этот физиологический механизм всасывания включается в тех случаях, когда в просвете кишки имеется обычная содержащаяся в нормальной пище концентрация железа. Если же концентрация железа в кишке в десятки и сотни раз превышает физиологические концентрации, всасывание ионного двухвалентного железа во много раз возрастает, что следует учитывать при лечении больных солями двухвалентного железа.

Smith, Pannaeciuli (1958) установили четкую линейную зависимость между логарифмом дозы железа и логарифмом количества всосавшегося железа. Механизм всасывания высоких концентраций солевого железа неизвестен. Трехвалентное железо практически почти не всасывается ни в физиологических концентрациях, ни тем более в избыточных.

Всасывание пищевого железа строго лимитировано (за сутки — не более 2—2,5 мг). Железо содержится во многих продуктах растительного и животного происхождения. Высока концентрация железа в печени, мясе, большое количество железа содержат бобы сои, петрушка, горох, шпинат, сушеные абрикосы, чернослив, изюм. Значительное количество железа содержится в рисе, хлебе.

Однако количество железа в продукте не определяет возможность его всасывания. Поэтому имеет значение не количество железа в продукте, а его всасывание из данного продукта. Из продуктов растительного происхождения железо всасывается очень ограниченно, из большинства животных продуктов — значительно больше. Так, из риса, шпината всасывается не более 1% железа, из кукурузы, фасоли —3%, из бобов сои —7%, из фруктов — не более 3% железа. Большое количество железа всасывается из говядины и особенно из телятины. Из телятины может всосаться до 22% железа, из рыбы около 11% [Martinez-Torres, Layrisse, 1970]. Из яиц всасывается не более 3% железа.

Железо, входящее в состав белков, содержащих гем, всасывается значительно лучше, чем из ферритина и гемосидерина. Поэтому из продуктов печени всасывается значительно меньше железа, чем из мяса; хуже всасывается железо из рыбы, где оно содержится в основном в виде гемосидерина и ферритина, а в телятине 90% железа содержится в виде гема.

Layrisse (1975) изучал всасывание железа при взаимодействии двух продуктов. Для метки были использованы два разных изотопа железа. Было установлено, что мясо, печень и рыба, содержащиеся в пище, значительно увеличивают всасывание железа, входящего в состав овощей. В то же время исследование всасывания железа из двух видов продуктов растительного происхождения показало, что один овощной продукт не оказывает никакого влияния на всасывание железа из другого. Оказалось, что железо, входящее в состав гема, не влияет на всасывание железа овощей, но железо, входящее в состав ферритина и гемосидерина, оказывает несомненное положительное влияние на всасывание железа овощей. Танин, содержащийся в чае, оказывает отрицательное влияние на всасывание железа.

Bjorn-Rasmussen с соавт. (1974) изучили всасывание железа из рациона мужчин в Швеции. Было показано, что в рационе содержится 1 мг железа, входящего в состав гема, из него всасывается 37%, что составляет 0,37 мг. Кроме того, рацион содержит 16,4 мг железа, не входящего в состав гема. Из него всасывается всего 5,3%, что составляет 0,88 мг. Таким образом, пища содержит 94% негемового железа и 6% гемового, а среди всосавшегося железа 70% составляет негемовое и 30% — гемовое. Всего в среднем у мужчин всасывается 1,25 мг железа в сутки.

На всасывание железа оказывает влияние ряд факторов. Некоторым из них многие годы придавалось большее внимание, чем они заслуживают, некоторым меньшее. Так, очень много работ посвящено изучению влияния желудочной секреции на всасывание железа.

Частота сочетания железодефицитной анемии с ахилией еще в начале века дала основание предполагать, что железо всасывается лишь при нормальной желудочной секреции и что ахилия является одним из основных факторов, приводящих к развитию железодефицитной анемии. Однако исследования, выполненные за последние годы, показали, что нормальная желудочная секреция оказывает определенное влияние на всасывание некоторых форм железа, но не является главным фактором регуляции всасывания железа. Jacobs с соавт. (1964) показали, что соляная кислота оказывает несомненное влияние на всасывание железа, находящегося в трехвалентной форме. Это относится как к солевому железу, так и к железу, входящему в состав пищи. Так, Bezwoda с соавт. (1978) исследовали всасывание железа из хлеба, выпеченного из муки, к которой прибавили перед приготовлением теста меченое трехвалентное железо. Было показано, что в кислой среде всасывание трехвалентного железа, входящего в состав хлеба, увеличивается, а при повышении pH желудочного сока понижается. По данным С. И. Рябова и Е. С. Рысса (1976), всасывание радиоактивного железа в двухвалентной

форме, прибавленного к хлебу, не зависело от желудочной секреции. Желудочная секреция не оказывает никакого влияния на всасывание железа, входящего в состав гема [Heinrich, 1975]. М. И. Гурвич (1977) изучал всасывание гемоглобинового железа у здоровых лиц и больных железодефицитной анемией. Автор установил, что в норме железо всасывается в пределах 3,1—23,6% у женщин и 5,6—23,8% у мужчин. В среднем, по его данным, всасывание гемоглобинового железа у здоровых женщин составляло $16,9 \pm 1,6\%$, а у мужчин $13,6 \pm 1,1\%$. При железодефицитной анемии всасывание железа повышалось. Не было различий между всасыванием железа при анемии у лиц с нормальной и пониженной секрецией. Нормальным было всасывание железа у лиц, перенесших резекцию желудка. У лиц с атрофическим гастритом без анемии всасывание гемоглобинового железа не отличалось от всасывания железа у здоровых лиц. По данным Heinrich, при ахилии происходит даже несколько большее всасывание гемоглобинового железа, так как кислая реакция среды способствует полимеризации гема и осаждению его. Heinrich считает, что при низкой желудочной секреции несколько снижено поступление железа из свинины, однако предварительная обработка мяса пепсином и соляной кислотой усиливает всасывание железа; следовательно, речь идет о влиянии низкой секреции не на всасывание железа, а на переваривание пищи.

Таким образом, железо, входящее в большинство пищевых продуктов, всасывается при ахилии вполне удовлетворительно, сама по себе ахилия практически не приводит к дефициту железа; повышение всасывания железа при его дефиците в организме имеет место и при ахилии, однако степень повышения всасывания при ахилии может быть несколько меньше, чем у лиц с нормальной желудочной секрецией, поэтому при повышенных потребностях в железе декомпенсация при наличии ахилии может наступить несколько раньше, чем при нормальной желудочной секреции. Всасывание же препаратов двухвалентного железа, лекарств, в состав которых входит двухвалентное железо, практически не зависит от желудочной секреции [Heinrich, 1979].

В специальном исследовании показано, что возраст людей не влияет на интенсивность всасывания железа [Marx, 1979].

При хронических панкреатитах всасывание железа усиливается [Kahn, 1966; Davis, Biggs, 1967], что связано, вероятно, с наличием в панкреатическом соке какого-то вещества, необходимого для ограничения всасывания железа, однако до настоящего времени доказать наличие такого вещества не удалось.

Несомненное влияние на всасывание железа оказывает ряд веществ. Так, оксалаты, фитаты, фосфаты входят в комплекс с железом и снижают его всасывание. Аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит усиливают всасывание железа. Также влияет и алкоголь [Charlton et al., 1964].

Несомненное влияние на всасывание железа оказывает ряд внешних факторов: гипоксия, снижение запасов железа в организме, активация эритропоэза. Играть роль и степень насыщения трансферрина, концентрация железа плазмы, скорость оборота железа, уровень эритропоэтина. Раньше каждый из перечисленных факторов пытались считать универсальным, единственно влияющим на процесс всасывания железа, однако ни один из них не удалось выделить как главный. Возможно, что слизистая оболочка кишки реагирует не на один, а на несколько гуморальных факторов.

Перенос железа

После всасывания железо связывается с трансферрином, который переносит железо к эритрокариотам костного мозга. Кроме того, трансферрин переносит железо от клеток, где хранятся запасы железа, к красным ядерным клеткам костного мозга, а также от фагоцитирующих макрофагов, где эритроциты распадаются, к клеткам костного мозга и к местам, где сохраняются запасы железа.

Одна молекула трансферрина присоединяет два атома железа. В настоящее время обсуждается вопрос о том, идентичны ли в функциональном отношении оба атома железа, фиксированные на поверхности трансферрина. Fletcher, Huehns в 1967 г. выдвинули гипотезу о гетерогенности атомов железа, передающегося трансферрином. Они полагают, что вначале железо связывается с одним из участков, который обозначается А. Эритрокариоты костного мозга и плацента снимают железо с этого участка. Второй участок — В, содержащий железо, участвует в передаче железа гепатоцитам и слизистой оболочке кишки. В том случае, когда оба участка заполнены железом, в белке наступают конформационные изменения, способствующие передаче железа клеткам.

Однако в настоящее время не представлены существенные доказательства правильности этой гипотезы. Не исключена возможность одинаковой значимости обоих атомов железа (Aisen, Brown, 1977). Знание этого вопроса имеет значение для понимания кинетики железа в организме.

На мембране эритрокариота и на мембране ретикулоцитов имеются специфические участки для обратимого присоединения трансферрина. Связывание железа с трансферрином и его освобождение — это активные процессы, которые могут быть подавлены ингибиторами ферментов.

Было установлено, что к поверхности ретикулоцита могут присоединяться 25000—50000 молекул трансферрина, нагруженных железом. Меченый трансферрин легко присоединяется к ретикулоцитам, но не присоединяется к лейкоцитам, тромбоцитам и зрелым эритроцитам.

В плазме имеется небольшое количество белков, которые, помимо трансферрина, присоединяют железо. Однако структура этих белков и значение этого явления пока неясны.

Железо эритрокариоцитов

После того как трансферрин «разгружает» железо на поверхности эритрокариоцита, оно проникает внутрь клетки. Трансферрин в большинстве случаев возвращается в плазму, но некоторые молекулы трансферрина при этом проникают внутрь эритрокариоцита и связываются с молекулой носителя белком с молекулярной массой 20000. Bales, Workman (1974) описали белок сидерофилин, который связывает железо в клетке и передает его для синтеза гемоглобина и ферритина.

Железо, возможно в комплексе с трансферрином или сидерофилином, проникает в митохондрии, где происходит синтез гема из протопорфирина и железа. Судьба проникшего в клетку трансферрина неизвестна. Образование ферритина происходит в эритрокариоците из апоферритина, синтезируемого в клетке, и железа, проникшего в клетку. Предполагалось, что ферритин используется в эритрокариоците как обязательный или необязательный субстрат, участвующий в синтезе гемоглобина. Однако в настоящее время установлено, что синтез гемоглобина не требует обязательного включения ферритина, и нет пока убедительных данных о том, что ферритин в эритрокариоците может быть использован для синтеза гемоглобина. Наиболее вероятно, что синтез ферритина в эритрокариоците нужен для удаления из клетки избыточного железа, не вошедшего в гемоглобин. Этот ферритин собирается в лизо-сомах, а затем удаляется из клетки как в костном мозге, так и после удаления из клетки ядра в циркуляции. В процессе удаления гранул железа из циркулирующей клетки, по видимому, принимает участие селезенка, так как в эритроцитах людей с удаленной по поводу травмы селезенкой (без заболеваний системы крови) обнаруживаются гранулы железа, тогда как в норме их выявить в зрелых эритроцитах не удается.

Депонирование железа

Основным белком, используемым для сохранения избытка железа в организме, является ферритин — водорастворимый комплекс гидроокиси трехвалентного железа и белка апоферритина. Гидроокись железа соединена с остатком фосфорной кислоты.

Ферритин напоминает по форме грецкий орех, скорлупа ореха — это белок апоферритин, а внутри находятся в различном количестве атомы железа, почти вплотную прилегающие один к другому. Ферритин может вместить до 4500 атомов железа, практически одна молекула содержит около 3000 атомов. Молекулярная масса ферритина зависит от числа атомов железа, а этот показатель может колебаться. В среднем молекулярная масса ферритина близка к 460000. Ферритин в норме имеется в плазме и практически почти во всех клетках организма, но основные ткани, в которых он содержится, — это печень и мышцы.

Гемосидерин — белок, содержащий железо, обнаруживается в фагоцитирующих макрофагах и их производных, макрофагах костного мозга, макрофагах селезенки, купферовских клетках печени. Гемосидерин — это частично денатурированный и частично депротеинизированный ферритин. В гемосидерине нет белка, отличного от ферритина. Гемосидерин иммунологически полностью идентичен ферриту [Wohler, 1964]. Молекула ферритина содержит 20% железа, тогда как в гемосидерине содержание железа более высокое — 25—30%. В отличие от ферритина гемосидерин нерастворим в воде.

Как гемосидерин, так и ферритин используется в качестве белков запаса, однако скорость использования гемосидерина значительно более медленная, чем ферритина. Herzhko изучал вопросы регуляции обмена железа, которое находится в запасах. На схеме (рис. 1) показано, что железо запасов может быть как в паренхиматозных клетках, так и в фагоцитирующих макрофагах. В норме основную часть железа, связанного с трансферрином, организм использует для эритропоэза. Фагоцитирующие макрофаги, получившие железо при разрушении в них эритроцитов, в основном передают это железо трансферрину, который использует это железо вновь для эритропоэза. Паренхиматозные клетки тоже содержат железо, но это железо в основном в них откладывается, и лишь малая часть его передается трансферрину и используется для эритропоэза.

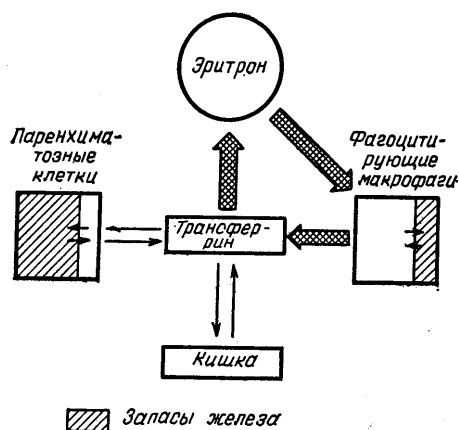


Рис. 1. Схема внутреннего транспорта железа (по Hershko). В норме основная часть железа из трансферрина утилизируется эритрокариоцитами. Железо из нежизнеспособных эритроцитов утилизируется фагоцитирующими макрофагами. Паренхиматозные клетки получают железо от трансферрина. Основная часть железа, входящего в макрофаги, быстро обменивается, лишь малая часть остается в запасах; железо, входящее в паренхиматозные клетки, обменивается лишь незначительно.

В свою очередь паренхиматозные клетки получают железо от трансферрина.

В опытах на крысах установлено [Cook et al., 1972; Hershko et al., 1973], что в паренхиматозные клетки проникает железо из сыворотки, связанное с трансферрином и входящее в состав ферритина сыворотки, а также содержащееся в гемоглобине (связанном с гаптоглобином сыворотки) или геме (связанном с гемопексином сыворотки). В то же время железо из эритроцитов, подвергнутых нагреванию для ускорения их гибели или из комплекса ферритина с антителами к ферриту, а также из введенного животным коллоидного железа поступает в основном в фагоцитирующие макрофаги. Макрофаги получают главным образом железо от нежизнеспособных эритроцитов. В макрофагах определяется выраженная активность фермента гемоксигеназы, который разрушает гемоглобин с образованием билирубина, окиси углерода и железа, способного присоединиться к трансферрину. В освобождении железа из макрофагов участвуют аскорбиновая кислота и фермент ферроксидазы. В 1966 г. Osaki с соавт. показали, что белок сыворотки, содержащий медь, — церулоплазмин — обладает ферроксидазной активностью, способен окислять железо для его соединения с трансферрином.

Паренхиматозные клетки, содержащие железо, располагаются главным образом в печени. В них хранится около 1/3 запасов железа. У здоровых людей за сутки в паренхиматозные клетки поступает 0,09 мг железа на 100 мл крови. Это составляет около 1/5 части расхода трансферринового железа. При выраженном дефиците железа в организме поступление железа в паренхиматозные клетки печени уменьшается до 0,01 мг на 100 мл крови в сутки, а при значительном избытке железа, апластических анемиях, почечной недостаточности — увеличивается до 0,45 мг на 100 мл крови в сутки [Hershko, 1977].

В отличие от железа макрофагов железо, находящееся в паренхиматозных клетках, расходуется медленно. В опытах на крысах было установлено, что после введения меченого ферритина из гепатоцитов расходуется за сутки 4,3% железа, тогда как из макрофагов — до 70% [Hershko et al., 1974]. Cook с соавт. (1970) установили, что у здоровых людей за сутки из паренхиматозных клеток тратится 0,09 мг железа, а из макрофагов во много раз больше — 0,41 мг. Аскорбиновая кислота увеличивает освобождение железа из макрофагов, но не влияет на освобождение его из гепатоцитов. При сочетании дефицита аскорбиновой кислоты с избыточным количеством железа в фагоцитирующих макрофагах содержание железа сыворотки низкое. Прием аскорбиновой кислоты приводит к подъему уровня железа сыворотки [Bothwell et al., 1964].

Освобождение железа из паренхиматозных клеток увеличивается при кровотечениях и уменьшается при массивных гемотрансфузиях. При кровотечениях уменьшается захват эритроцитов макрофагами; следовательно, освобождение железа макрофагами в такой ситуации имеет меньшее значение.

Потери железа из организма

Раньше потери железа из организма пытались оценить химическими методами, однако они не годятся для этой цели, так как с калом теряется не только железо, проникшее туда с желчью или через эпителий кишки, но и железо пищи, которое не всосалось. Поэтому для оценки потери железа из организма используются радиологические методы исследования,

Finch (1959), исследовавший потерю железа с калом у мужчин в течение длительного периода, пришел к заключению, что мужчины теряют за сутки не менее 0,6 мг железа. Green с соавт. (1968) приводят более высокие цифры потери железа у мужчин: около 0,4 мг железа теряется с калом в виде крови, 0,25 мг железа выде-

ляется желчью, 0,1 мг за сутки теряется со слущивающимся эпителием кишки. Потери железа с эпителием кожи, с потом Green расценивает как 0,2—0,3 мг. С мочой теряется около 0,1 мг железа. Bothwell (1970) считает, что мужчины за сутки теряют около 1 мг железа.

Потери железа у менструирующих женщин такие же, как у мужчин, но у менструирующих женщин — намного больше, слагаясь из потерь с калом, мочой, потом и потерь железа во время менструальных кровотечений, в период беременности, родов и лактации.

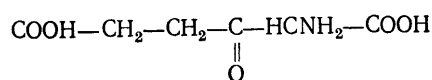
По различным исследованиям, потери железа у здоровых женщин колеблются от 12 до 79 мг за одну менструацию. Hallberg с соавт., исследовавшие количество теряемой крови у 476 здоровых женщин, пришли к заключению, что в среднем они теряют за время менструации 30 мл крови, что соответствует 15 мг железа, однако у 11 % здоровых женщин количество теряемой крови превышает 80 мл (40 мг). Р. В. Сенчик и В. И. Голубева (1970) оценивают среднюю потерю железа у женщин во время менструаций в 19,2 мг. По данным Ribo (1970), в среднем в период менструации женщины теряют $43,4 \pm 2,3$ мл крови; медиана находится в области 30 мл (15 мг). Такую степень кровопотери как гинекологи, так и сами женщины считают нормальной. У рожавших женщин степень кровопотери несколько больше, чем у нерожавших. Таким образом, при расчете потери железа на 1 день месяца следует считать, что за счет нормальных менструаций женщины теряют в день от 0,5 до 1,2 мг железа.

Во время беременности организм теряет не менее 700—800 мг железа, однако потребности в железе во время беременности большие — 800—1200 мг. Хотя определенная часть железа во время беременности сберегается вследствие отсутствия в этот период менструальных кровопотерь, потребности в железе остаются очень высокими. Увеличение массы циркулирующей крови в период беременности приводит к расходу железа для образования новых эритроцитов — на это расходуется около 500 мг железа, однако это железо из организма матери не теряется. Теряется железо, которое мать передает ребенку (около 300 мг), железо, входящее в плаценту (около 200 мг), железо, теряемое с кровью в родах и послеродовом периоде (50 мг). В период лактации, по данным Hallberg, женщины теряют более 400 мг железа. Таким образом, во время беременности и лактации женщины теряют из организма не менее 800 мг железа.

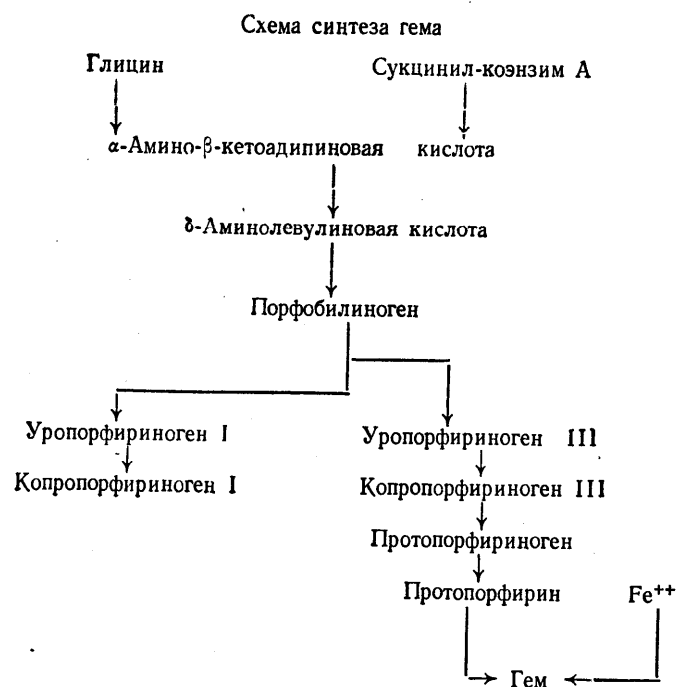
СИНТЕЗ ГЕМА

Пути биосинтеза гема удалось выяснить благодаря работам Shemin (1946—1953), Granick (1949—1968) и др. Было установлено, что для синтеза одной молекулы гема необходимо 8 молекул аминокислоты глицина (СН₃ — NH₂ — COOH). При помощи ферментов, содержащихся в ядерных эритроцитах птиц, удалось воспроизвести *in vitro* биосинтез порфиринов из глицина. Наиболее интенсивно этот биосинтез идет тогда, когда в инкубационной среде находится янтарная кислота или ее соли сукцинаты.

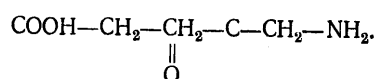
Янтарная кислота является основным компонентом, вступающим в соединение с глицином. Вначале янтарная кислота связывается с коэнзимом А¹. Образуется сукцинил-коэнзим А, который связывается с глицином. Для осуществления этой связи необходим фермент синтаза б-аминолевулиновой кислоты, а в качестве кофермента необходим пиридоксальфосфат — производное витамина В₆. В результате реакции (см. схему) образуется α-амино-β-кетоадипиновая кислота:



¹ Коэнзим А — кофермент ацетилирования — является активной (простетической) группой ряда ферментов, осуществляющих процессы конденсации кислотных остатков (ацилов). При помощи этого кофермента происходит биологический синтез ряда веществ. Соединяясь с уксусной, янтарной и другими кислотами, коэнзим А (КоА) переводит их в активную форму (ацетил-коэнзим А, сукцинил-коэнзим А), способную вступать в другие соединения.



Как все β-кетоновые кислоты, α-амино-β-кетoadипиновая кислота — соединение очень нестойкое. Отщепление от нее группы CO₂ ведет к образованию δ-аминолевулиновой кислоты — АЛК:



Из 2 молекул δ-аминолевулиновой кислоты образуется порфобилиноген (ПБГ). Образование ПБГ из 2 молекул АЛК катализируется ферментом дегидратазой δ-аминолевулиновой кислоты. Активный центр этого фермента содержит сульфгидрильные группы.

Из 4 молекул порфобилиногена образуется уропорфириноген. В процессе образования уропорфириногена из ПБГ участвуют два фермента. Первый из них — термостабильный фермент уропорфириноген-синтаза — ведет к образованию полипириметана, из которого под влиянием второго — термолабильного фермента уропорфириноген-III-косинтазы, разрушающегося при температуре 60°C, образуется третий физиологический изомер уропорфириногена. При инактивации второго фермента синтезируется первый изомер уропорфириногена, имеющийся в норме в организме лишь в следовых количествах. Первый изомер уропорфириногена способен лишь к образованию копропорфириногена I, непригодного для синтеза гема.

Из уропорфириногена образуется копропорфириноген. В этом синтезе участвует фермент декарбоксилаза уропорфириногена, который может использовать для синтеза лишь восстановленную форму — уропорфириноген и не может использовать окисленную форму — уропорфирин. Образование протопорфириногена из копропорфириногена осуществляется ферментом оксидазой копропорфириногена. Следующий этап — образование протопорфирина из протопорфириногена — катализирует фермент оксидаза протопорфириногена [Jackson et al., 1974; Poulson, 1976]. Протопорфириноген не связывает металлов. Протопорфирин легко соединяется с железом, а также может соединяться с кобальтом и никелем. Связывание небольшого количества двухвалентного железа протопорфирином может идти и без участия ферментов. Goldberg и соавт. (1956) установили, что гем в организме образуется и благодаря действию фермента, названного в дальнейшем феррохелатазой. Активный центр этого фермента, так же как и фермента дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты, содержит сульфгидрильные группы.

Биосинтез порфиринов в организме осуществляется во всех клетках. Наибольшее количество порфиринов синтезируется в эритрокариоцитах костного мозга. Основная часть синтезированных там порфиринов идет на образование гемоглобина. Значительное количество порфиринов синтезируется в печени. Эти порфирины необходимы для образования каталазы, пероксидазы, цитохромов. В мышцах идет синтез гема, необходимого для образования миоглобина.

При определении порфиринов в моче, кале следует помнить, что они попадают туда из различных источников. У здоровых людей порфирины мочи и кала — это промежуточные продукты, образовавшиеся в ходе синтеза гема, оставшиеся неиспользованными. При патологических состояниях повышение содержания порфиринов может быть обусловлено гиперпродукцией этих веществ, недостаточной активностью ферментов, участвующих в их утилизации, и нарушением выведения порфиринов из организма.

АЛК и ПБГ попадают в мочу главным образом из эритрокариоцитов костного мозга и из печени. Главным источником порфиринов мочи в норме является печень; небольшая часть порфиринов попадает в мочу из эритрокариоцитов костного мозга. Копропорфириноген — основная форма нормального мочевого порфирина, однако он быстро окисляется в копропорфирин. В норме большая часть копропорфирина мочи относится к III изомерной форме. В моче у здоровых людей содержится также небольшое количество уропорфирина.

Кал содержит порфирины как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Порфирины эндогенного происхождения — Протопорфирин, копропорфирин — проникают в кал с желчью. Порфирины экзогенного происхождения — главным образом мезопорфирин и дейтропорфирин — являются продуктами жизнедеятельности некоторых микроорганизмов кишечника. Микроорганизмы могут производить порфирины из гемсодержащих составных частей пищи во время гниения, а также синтезировать порфирины из простых веществ.

Уропорфирин, копропорфирин и Протопорфирин могут быть определены в эритроцитах. Основным свободным порфирином эритроцитов — это Протопорфирин. Кроме того, в эритроцитах содержится малое количество свободного копропорфирина и уропорфирина.

В табл. 2 представлены нормы содержания порфиринов в моче, эритроцитах и кале. Содержание порфиринов в моче целесообразно выражать в микромолях на 1 г креатинина, так как за сутки выделяется с мочой около 1 г креатинина, а концентрация его в моче является мерой разведения мочи. Больной при этом не должен собирать суточную мочу.

Таблица 2. Нормальное содержание порфиринов и их предшественников в моче, кале и эритроцитах

Исследуемое вещество	Новая единица измерения по системе СИ	Колебания	Старая единица измерения	Колебания
Моча				
АЛК	мкмоль/1 г креатинина	4—19	мг/1 г креатинина	0,5—2,5
ПБГ	То же	0-7	То же	0—1.5
Уропорфирин	» »	0—24	мкг/1 г	0—20
Копропорфирин	» »	30—120	креатинина То же	20—80
Кал				
Копропорфирин	мкмоль/1 г сухого кала	12—38	мкг/1 г сухого кала	8—25
Протопорфирин	То же	18-53	То же	18—30
Эритроциты				
Уропорфирин	мкмоль/л	0—5	мкг%	0—4
Копропорфирин	То же	3—12	»	2—8
Протопорфирин	» »	18—89	»	10—50

Эритроциты здоровых людей содержат ферменты, способные синтезировать порфирины из δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК). Способность синтезировать АЛК или порфирины из глицина и янтарной кислоты, а также способность синтезировать гем из протопорфирина и железа зрелыми эритроцитами утрачивается.

Активность ферментов, синтезирующих порфирины из АЛК, выше в ретикулоцитах, чем в зрелых эритроцитах. Однако, по нашим данным [Идельсон Л. И., 1968], и зрелые эритроциты сохраняют способность синтезировать *in vitro* порфирины. Ферменты, участвующие в синтезе порфиринов в эритроцитах, — это остатки ферментов костного мозга. Активность их в эритроцитах, по всей вероятности, пропорциональна активности ферментов костного мозга.

Биосинтез гема, вероятно, контролируется по принципу обратной связи, т. е. такой системы регуляции, при которой накопление продукта, образующегося в ходе реакции, служит сигналом для торможения или полного прекращения реакции. Работами Granick было показано, что скорость синтеза гема зависит от реакции

образования δ -аминолевулиновой кислоты. Можно предположить, что гем подавляет образование синтазы АЛК.

Путь распада гемоглобина отличается от пути, по которому идет его биосинтез. Увеличение содержания в организме уропорфирина, копропорфирина, протопорфирина, δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена никогда не является следствием распада гемоглобина; во всех случаях накопление этих веществ — следствие либо их повышенного производства, либо их недостаточного использования.

СТРУКТУРА ГЛОБИНА

Молекула гемоглобина здорового взрослого человека неоднородна. Основная фракция гемоглобина — гемоглобин А — составляет около 96% всего гемоглобина; 4% приходится на малые фракции; 3,5% составляют гемоглобин A_2 и 1—1,5% — гемоглобин F. Эти гемоглобины отличаются друг от друга аминокислотным составом.

Все три фракции гемоглобина состоят из одинакового количества аминокислот — 574, которые располагаются в виде полипептидных цепей. Каждый гемоглобин содержит 4 попарно одинаковых полипептидных цепи. Эти цепи называют буквами греческого алфавита в зависимости от аминокислотной последовательности. Гемоглобин А состоит из двух α -цепей и двух β -цепей, гемоглобин A_2 — из двух α -цепей и двух δ -цепей, гемоглобин F содержит две α -цепи и две γ -цепи. α -Цепь гемоглобина состоит из 141 аминокислоты, а β -, γ - и δ -цепи содержат по 146 аминокислот. Таким образом, все основные нормальные типы гемоглобина содержат одну одинаковую для всех цепь — α -цепь и вторую, отличающуюся от первой. Так, γ -цепь, входящая в состав гемоглобина F, отличается от β -цепи, входящей в состав гемоглобина А, порядком аминокислот в 39 позициях, а δ -цепь, входящая в состав гемоглобина A_2 , отличается от β -цепи порядком аминокислот в 10 позициях.

На самой ранней стадии развития эмбриона обнаружены 3 эмбриональных гемоглобина, которые не встречаются на более поздних этапах развития плода, — это гемоглобины: Gower I, состоящий из двух ζ -цепей и двух ε -цепей; Gower II, состоящий из двух α -цепей и двух ε -цепей, и гемоглобин Portland, состоящий из двух ζ - и двух γ -цепей. В дальнейшем у эмбриона длиной 16 мм (37 дней беременности) обнаруживаются 3 фракции гемоглобина — 42% составляет гемоглобин Gower I, 24% — Gower II и остальное количество составляет гемоглобин F. У плода на 8—10-й неделе беременности количество гемоглобина F составляет 90—95%, а 5—10% составляет появляющийся в этот период гемоглобин взрослого человека — гемоглобин А. При рождении у ребенка содержание гемоглобина F близко к 70%, а к возрасту 4—5 мес снижается до 10%.

Гемоглобин F отличается от гемоглобина А устойчивостью к щелочи. Еще в прошлом веке было показано, что гемоглобин плода в 155 раз более устойчив к воздействию щелочи, чем гемоглобин взрослого человека. Количественное определение гемоглобина F основано на исследовании щелочной устойчивости гемоглобина. Гемоглобин A_2 количественно определяют в большинстве случаев электрофорезом в ацетат-целлюлозе.

Синтез различных цепей глобина контролируется различными генами. Гены, контролирующие синтез α - и β -цепи, находятся в разных хромосомах. Гены, отвечающие за синтез β -, γ -, δ - и, вероятно, ε -цепи, находятся в одной хромосоме. В ходе развития эмбриона, плода, родившегося ребенка происходит «включение» синтеза одних цепей и «выключение» других. Так, на ранних этапах эмбрионального развития прекращается синтез ε -цепи и включается синтез γ -цепи, которые после рождения почти полностью заменяются β - и δ -цепями. Продукция δ -цепей в течение всей жизни постоянна и составляет 1/40 по отношению к выработке β -цепи. Синтез β -, γ - и δ -цепей контролируется одной парой генов (двумя аллелями), а синтез α -цепей, по всей вероятности, — двумя парами генов (четырьмя аллелями), из которых одна пара является главной, а другая побочной.

Различие в структуре между гемоглобином F и гемоглобином взрослого человека связано с разницей в получении кислорода у плода и родившегося человека. Гемоглобин F имеет большее сродство к кислороду, чем гемоглобин А, так как получение кислорода от плаценты сопряжено с большими трудностями, чем получение кислорода из альвеол. Большое сродство гемоглобина F к кислороду сочетается с более низкой способностью гемоглобина F по сравнению с гемоглобином А связывать 2,3-дифосфоглицериновую кислоту, которая способствует понижению сродства к кислороду и более легкой отдаче крови тканям. Ткани плода содержат в норме меньшее количество кислорода, чем у родившегося человека.

Порядок расположения аминокислот в цепях гемоглобина — это первичная структура; она в настоящее время хорошо известна для всех нормальных гемоглобинов. Следующий уровень организации — это вторичная структура. Большая часть полипептидных цепей гемоглобина закручена вокруг своей продольной оси и составляет κ -спираль. В полипептидных цепях глобина около 75% составляют спиральные отрезки и 25% — неспиральные участки. Третичная структура отражает пространственное расположение спирализованной полипептидной цепи в белковой молекуле. Perutz и соавт. при помощи рентгеноструктурного анализа показали, что существует некоторое пространство, составленное главным образом гидрофобными группами аминокислот, в котором помещается молекула гема, прикрепленная к глобину 12 аминокислотами. Под четвертичной структурой гемоглобина понимают связь между полипептидными цепями. В гемоглобине А α -цепь связана с β -цепью, образуя субъединицу; две такие субъединицы образуют молекулу гемоглобина. В связях α - и β -цепей в субъ-

диницу (α_1 , β_1 -контакты) участвуют 34 аминокислоты. В объединении двух субъединиц (α_1 , β_2 -контакты) принимают участие 19 аминокислот [Perutz et al., 1968].

Глава 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Железодефицитные анемии — самая частая группа гипохромных анеми. Практическому врачу любой специальности из всех заболеваний системы крови приходится чаще встречаться с железодефицитными анемиями. Анемии, связанные с дефицитом железа, — широко распространенные заболевания, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови, в костном мозге и депо. В результате этого нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Развитию анемии предшествует период латентного дефицита железа в организме.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Наиболее частой причиной железодефицитной анемии являются кровопотери. Основное значение в развитии малокровия имеют длительные постоянные, хотя и незначительные кровопотери. Речь идет чаще всего о том, что количество теряемого из организма железа превышает количество железа, которое человек может получить с пищей.

Как уже указывалось, возможность физиологического всасывания железа из пищи ограничена. Обычный рацион мужчин (3000 ккал) содержит 18 мг железа, из которых может всосаться 6—7%, т. е. 1—1,5 мг. Рацион женщин составляет 2000—2500 ккал, т. е. 12—15 мг железа, из которых всасывается 1—1,3 мг, но при повышенных потребностях организма в железе из пищи может всосаться максимально 2 мг.

Следовательно, дефицит железа в организме развивается при состояниях, при которых за сутки теряется количество железа, превышающее 2 мг.

Физиологические потери железа у мужчин с мочой, калом, потом, слущивающимся эпителием кожи не превышают 1 мг, поэтому при нормальном содержании железа в рационе, нормальном питании, нормальном кишечном всасывании, при отсутствии кровопотери из желудочно-кишечного тракта, из мочевой системы, из носа у мужчин не должен развиваться дефицит железа.

У женщин имеются те же расходы железа, что и у мужчин, но к этому прибавляются потери железа с кровью во время менструаций и потери железа в период беременностей, родов и лактации. В связи с этим у женщин очень часто потребности в железе превышают возможности всасывания железа из пищи. Это и является наиболее частой причиной железодефицитных анеми.

Выше указано, что 10—25% женщин, которые считают себя практически здоровыми, за время менструации теряют более 40 мг железа; у 5% потеря крови за цикл превышает 90 мл (45 мг железа). Женщины, жалующиеся на большие кровопотери, теряют около 100—500 мл крови (50—250 мг железа). Суточная потребность в железе у женщин, теряющих 30—40 мл крови за менструацию, — 1,5—1,7 мг. При обильных и длительных менструальных кровопотерях потребность в железе у женщин возрастает до 2,5—3 мг в сутки, однако такое количество железа не может всосаться даже при значительном его содержании в пище. Из этого количества фактически всасывается за сутки 1,8—2 мг, а 0,5—1 мг не удается пополнить поступлением в организм железа. За месяц, таким образом, остается дефицит в 15—20 мг. В течение года этот дефицит увеличивается до 180—240 мг, а в течение 10 лет возрастает до 1,8—2,4 г. Даже при меньшей степени кровопотери может возникнуть дисбаланс между потребностью в железе и его поступлением в организм. В случае обильных, но недлительных менструальных кровопотерь, продолжающихся не более 3—4 дней, потеря крови может превысить 60 мл (30 мг). В этих случаях дефицит железа может развиваться за более длинный промежуток. 50—60 мг железа могут быть потеряны без восполнения за год, т. е. 600 мг за 10 лет и 1,8 г за 30 лет жизни. Следовательно, к возрасту 42—45 лет женщина подходит с выраженным дефицитом железа, при этом ни врачу-гинекологу, ни врачу-терапевту не удастся выявить патологии в продолжительности и даже интенсивности менструальных кровопотерь, так как сама женщина рассматривает такие кровопотери как нормальные.

Большое значение в патогенезе железодефицитных анеми у женщин имеют беременности. Одна беременность и лактация без предшествующего дефицита железа, как правило, не приводят к существенному опустошению запасов железа в организме. Женщины, однако уже вторая беременность, наступившая в короткий срок после первой, или первая беременность на фоне предшествующего скрытого дефицита железа приводит к существенному недостатку железа в организме. Дефицит железа не может не развиваться у женщины, имеющей более 4 детей, так как при каждой беременности, родах, лактации женщина теряет из организма не менее 700—

800 мг железа. Суточная потребность в железе у женщин в период беременности нередко возрастает до 3,5 мг, хотя реально из пищи может всосаться не более 2—2,5 мг. Следовательно, при каждой беременности развивается некоторый дефицит железа; он может быть в дальнейшем ликвидирован (без специального лечения) лишь в случае достаточно хорошего питания, при отсутствии обильных и длительных менструальных кровопотерь и в случае, если последующая беременность будет не ранее чем через 4—5 лет. Понятно поэтому, что железодефицитные анемии чрезвычайно широко распространены среди женщин.

Кроме менструальных кровопотерь, большое значение в патогенезе железодефицитной анемии придается кровопотерям из желудочно-кишечного тракта. Именно эти кровопотери оказываются самой частой причиной дефицита железа у мужчин; у женщин это вторая по частоте причина дефицита железа. Такие кровопотери могут быть следствием язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, опухолей желудка или кишечника, дивертикулов различной локализации, глистной инвазии, эрозий слизистой оболочки желудка при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и др.

Хотя кровопотери из мочевых путей редко приводят к развитию железодефицитной анемии, следует помнить, что постоянная потеря эритроцитов с мочой не может не приводить к дефициту железа. В такой же мере это относится к потере железа с мочой не в составе эритроцитарного гемоглобина, а при гемоглобинурии и особенно при гемосидеринурии у больных болезнью Маркиафавы — Микели или гемолизинной формой аутоиммунной гемолитической анемии.

Постоянные носовые кровотечения, наблюдающиеся при наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Рандю — Ослера), как правило, приводят к развитию постгеморрагической железодефицитной анемии.

В настоящее время опубликованы многочисленные работы о железодефицитных анемиях у доноров, постоянно сдающих кровь.

Все указанные выше состояния можно охарактеризовать как хронические постгеморрагические железодефицитные анемии, обусловленные наружной потерей крови. Значительно реже встречаются железодефицитные анемии, обусловленные кровопотерей в замкнутые полости с последующим нарушением реутилизации железа: при изолированном легочном сидерозе; при глиомических опухолях, внутрь которых изливается кровь без последующей утилизации железа; при эндометриозе, который не связан с полостью матки.

Раньше большое значение в развитии железодефицитной анемии придавалось нарушению желудочной секреции; считалось, что атрофический гастрит с ахилией является самой частой причиной железодефицитной анемии. До настоящего времени во многих руководствах по терапии выделяют гастрогенную железодефицитную анемию. Тем не менее ахилия может лишь способствовать развитию железодефицитной анемии при наличии значительных потребностей железа в организме. Само по себе нарушение желудочной секреции не приводит к железодефицитной анемии. Как уже указывалось, соляная кислота значительно усиливает всасывание трехвалентного железа, незначительно усиливает всасывание двухвалентного железа и практически не оказывает влияния на всасывание железа, входящего в состав гема. По данным В. Н. Петрова и М. М. Щербы (1975), всасывание железа у больных атрофическим гастритом и ахилией составляет в среднем $7,1 \pm 1,5\%$ при норме $8,3 \pm 1,1\%$.

Пища, состоящая из продуктов как животного, так и растительного происхождения, содержит железо как в форме гема, так и в виде ионов Fe^{++} и Fe^{+++} , при этом всасывается главным образом железо, входящее в состав гема и находящееся в виде Fe^{++} . Количество железа, которое может всосаться при нормальной секреции и при ахилии, оказывается достаточным, чтобы покрыть нормальные расходы железа. При повышенных его расходах всасывание железа из пищи значительно увеличивается. При нормальной секреции это увеличение выражено в большей степени, чем при ахилии. Поэтому можно говорить лишь о том, что пониженная желудочная секреция может явиться дополнительным фактором, способствующим развитию дефицита железа при повышенных потребностях организма в железе.

У взрослых людей дефицит железа может быть связан с нарушением кишечного всасывания, что наблюдается при хронических энтеритах. В этих случаях нарушается всасывание не только железа, но и других веществ. Нарушение всасывания железа наблюдается у лиц, перенесших обширные резекции тонкой кишки.

Железодефицитная анемия часто встречается у детей, особенно младшего возраста. Заболевание может развиваться у них вследствие недостаточного получения железа при недоношенности, многоплодной беременности, а также при отказе ребенка от еды.

Kimber, Weintraub (1968) установили, что у детей в отличие от взрослых в случае дефицита железа всасывание его не увеличивается, а уменьшается, поскольку для усвоения железа из молока требуются ферменты кишечника, также содержащие железо. Сам по себе дефицит железа приводит к ряду нарушений в желудочно-кишечном тракте, способствующих усугублению дефицита железа. Значительная роль в этом принадлежит также нарушению питания ребенка.

У детей 2—3 лет наступает относительная компенсация, содержание гемоглобина чаще повышается до нормы, хотя латентный дефицит железа может оставаться. В период полового созревания вновь создаются условия для развития дефицита железа, особенно у девушек. Усиленный рост и появление менструальных крово-

потерь в этот период повышают потребность в железе. Нередко к этому присоединяются такие факторы, как снижение аппетита и неправильное питание, иногда связанное с желанием похудеть. Имеют значение, по всей вероятности, и гормональные факторы. Так, андрогены способствуют более активному эритропоэзу и более активной утилизации железа, тогда как эстрогены не оказывают подобного действия [Gurney, Fried, 1965; Mann et al., 1965; Duarte, Sanches-Medal, 1967]. Остается спорным вопрос о роли врожденного дефицита железа в патогенезе железодефицитной анемии подросткового возраста.

Большой интерес представляет вопрос о так называемой эссенциальной, или идиопатической, железодефицитной анемии. Во многих классификациях, принятых в настоящее время, помимо так называемой эссенциальной железодефицитной анемии, выделяют также железодефицитную анемию, связанную с пониженной желудочной секрецией, и называют ее либо гастрогенной, либо ахлоргидридной анемией, либо поздним хлорозом. Г. А. Алексеев (1970) расценивает эссенциальную железодефицитную анемию, или поздний хлороз, как вариант хронической постгеморрагической анемии, при которой имеется ахилия, усугубляющая степень анемии. С. П. Рябов рассматривает эссенциальную железодефицитную анемию как патологическое состояние, при котором вполне вероятно первичная роль желудка в нарушении всасывания железа. Т. С. Истаманова и соавт. считают, что эссенциальная железодефицитная анемия — это особая форма малокровия, конкретные причины которой еще не установлены. М. М. Щерба и Н. Н. Тенигина предлагают сохранить этот термин для тех случаев, когда причину дефицита железа невозможно установить с достаточной точностью.

В настоящее время наметилась тенденция объединить в группу эссенциальных железодефицитных анемий все формы этого заболевания, при которых, казалось бы, не удается найти явной причины малокровия. Диагноз «эссенциальная железодефицитная анемия», таким образом, дает врачу повод пренебречь необходимостью дальнейшего обследования больного. Однако именно в этой группе больных наиболее часто встречаются нераспознанные кровопотери из желудочно-кишечного тракта. За последние годы в клинику кафедры гематологии ЦОЛИУВ поступило значительное число больных с диагнозом: эссенциальная железодефицитная анемия. У многих из них удалось установить причину малокровия. Так, использование радиоактивного хрома помогло выявить у части этих больных кровопотерю из желудочно-кишечного тракта, не дававшую мелены и протекавшую с отрицательной пробой Вебера и отрицательной или слабоположительной пробой Греггера.

В то же время под видом эссенциальной железодефицитной анемии нередко проходят другие, значительно более редкие формы железодефицитной анемии (изолированный легочный сидероз, гломическая опухоль и др.). Иногда диагноз эссенциальной железодефицитной анемии ставят больным гипохромной анемией и высоким содержанием железа (талассемии, нарушения синтеза порфиринов, свинцовое отравление). Поэтому нам представляется, что диагноз эссенциальной железодефицитной анемии вообще не должен использоваться в практической деятельности врача.

В классификации, представленной нами ранее [Идельсон Л. И., 1979], построенной по патогенетическому принципу, мы предлагаем делить железодефицитные анемию на 5 подгрупп.

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

В патогенезе клинических проявлений болезни имеет значение как недостаточное обеспечение тканей кислородом, так и в большей степени — нарушение активности ряда ферментов тканей организма. Beutler (1960) установил, что в тканях животных с сидеропенией без выраженной анемии снижена активность гемосодержащих ферментов (цитохром С, цитохромоксидаза), а также ферментов, для активации которых необходим ион железа (сукцинатдегидрогеназа). Dagg с соавт. (1966) обнаружили снижение активности цитохромоксидазы слизистой оболочки щеки у больных с дефицитом железа. Это подтвердил М. М. Щерба (1971), который обнаружил также, что при дефиците железа снижается активность сукциндегидрогеназы эпителия слизистой оболочки. По данным М. М. Щербы и Е. Н. Михайловой (1971), при железодефицитной анемии в нейтрофилах снижается активность пероксидазы и цитохромоксидазы. Dallman, Schwartz (1965) наблюдали у крыс с резко выраженным дефицитом железа снижение содержания цитохрома С в слизистой оболочке кишки и в скелетных мышцах, но даже при тяжелой степени дефицита содержание цитохрома С в миокарде и головном мозге остается близким к норме. Однако, по данным М. М. Щербы, активность сукцинатдегидрогеназы и в миокарде и содержание миоглобина при железодефицитной анемии у экспериментальных животных значительно снижались. Symes с соавт. (1969, 1971) обнаружили у крыс с дефицитом железа снижение активности митохондриальной моноаминоксидазы. Активность фермента становилась нормальной на 6-й день после начала лечения животных препаратами железа.

Finch с соавт. (1976) исследовали мышечную силу у крыс с железодефицитной анемией, вызванной исключением железа из их пищи в течение месяца. У всех животных в вену был вставлен катетер, чтобы можно было при необходимости выпустить или перелить эритроциты с целью приравнять уровень гемоглобина у подопытных и контрольных животных. Мышечная сила подопытных животных была значительно ниже, чем у контрольных, хотя уровень гемоглобина у них был одинаковым. Части животным, получавшим пищу, лишенную железа, перед опытом был введен препарат железа. Мышечная сила у этих животных приближалась к норме. Авторы установили, что у животных, находившихся на диете, лишенной железа, снижено количество цитохромов и миоглобина, снижена скорость окислительного фосфорилирования при использовании в качестве субстрата со-

лей пировиноградной, янтарной кислот, α -глицерофосфата. Было высказано предположение, что мышечная слабость при железодефицитной анемии обусловлена в первую очередь дефицитом активности фермента α -глицерофосфатоксидазы.

Остается неясным патогенез извращения вкуса при дефиците железа. Вероятно, это связано со снижением активности ферментов, содержащих гем или требующих присутствия железа для проявления своей активности. Неясен также патогенез субфебрильной температуры.

Ферментные нарушения имеют большее значение в патогенезе клинических проявлений болезни, чем снижение содержания гемоглобина, так как при дефиците железа включаются ряд компенсаторных механизмов, способствующих нормализации отдачи кислорода из гемоглобина тканям. Еще в 1934 г. П. И. Егоров и А. А. Александров обнаружили, что при железодефицитной анемии легче, чем в норме, переносится подъем на высоту, приводящий к снижению парциального давления кислорода. В отличие от других видов анемий железодефицитная анемия не сопровождается повышением уровня эритропоэтина, нормальной реакцией на гипоксию [Идельсон Л. И., 1961]. По данным Ф. С. Рашковской, при железодефицитной анемии у детей повышена активность ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы, глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, повышено содержание в эритроцитах 2,3-дифосфоглицериновой кислоты. Это вещество используется организмом для снижения сродства гемоглобина к кислороду и повышенного выхода кислорода в ткани.

Кроме того, понижение транспортной способности крови компенсируется сердечно-сосудистой системой. При железодефицитной анемии повышается минутный объем крови преимущественно за счет повышения ударного объема и в меньшей степени за счет учащения пульса. Имеет значение также снижение периферического сопротивления вследствие изменения нагрузки сердечной мышцы и в результате облегчения венозного возврата крови к сердцу [Колкер Я.С., 1975]. Однако при значительной выраженности малокровия механизмы компенсации оказываются недостаточными, и у больных появляются признаки гипоксии тканей.

Имеются данные об изменении клеточного иммунитета при железодефицитной анемии. Так, Joynson с соавт. (1972) обнаружили при дефиците железа снижение бласттрансформации лимфоцитов и снижение продукции фактора, тормозящего миграцию макрофагов. Продукция фактора восстанавливалась до нормы при лечении препаратами железа. Было установлено, что при дефиците железа снижено количество Т-лимфоцитов и снижено включение тимидина в стимулированные лимфоциты в культуре [Macdougall et al., 1975].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Железодефицитные анемии — одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, приблизительно 700 млн. человек на земле страдают дефицитом железа. Частота распространения дефицита железа колеблется в различных странах. Наиболее часто заболевание встречается у детей младшего возраста, у девушек-подростков, женщин детородного возраста. В Индии железодефицитной анемией страдают около 50% детей в возрасте от 1 года до 5 лет, в бассейне реки Амазонки — 34% детей в возрасте 7—13 лет из семей с низким социально-экономическим положением. Значительно реже встречается дефицит железа в высококоразвитых странах. Так, в Финляндии снижение гемоглобина ниже 100 г/л (10 г%) выявлено у 6,5% девушек в возрасте 16—18 лет. По данным Hallberg с соавт. (1966), латентный дефицит железа наблюдается у 20% женщин. Явный дефицит железа у городского населения Швеции выявлен у 7% обследованных женщин. Скрытый дефицит железа обнаружен у 22,2% женщин Шотландии.

По данным Cook, Finch (1979), в США железодефицитная анемия обнаружена у 1,2% взрослых мужчин и 8,4% женщин. Латентный дефицит железа выявлен у 3,3% мужчин и 20% женщин. В ГДР железодефицитная анемия определена у 18,9% девушек.

В Советском Союзе исследования по распространению дефицита железа проводились В. Н. Петровым. По его данным, в Ленинграде железодефицитная анемия наблюдается у 7,3—11% женщин, латентный дефицит железа — у 20—22%. По данным Л. Н. Ворониной с соавт. (1979), снижение гематокрита выявлено в Таджикистане у 30,7% женщин и 3% мужчин.

КЛИНИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Клинические проявления дефицита железа в организме очень многообразны и зависят от ряда факторов. Как известно, анемия при недостатке железа в организме проявляется не сразу. Ей предшествует длительный период латентного дефицита железа, когда имеются четкие признаки снижения запасов железа в организме без явных признаков малокровия.

Часть симптомов, наблюдаемых при дефиците железа, связана с малокровием, низкой концентрацией гемоглобина. Эти симптомы развиваются только при снижении гемоглобина и не обнаруживаются при латентном дефиците железа. Ряд симптомов, характерных для дефицита железа, не связан со снижением гемоглобина; эти симптомы наблюдаются как при малокровии, так и при латентном дефиците железа. Выра-

женность симптомов, связанных с малокровием, различна даже при одном и том же уровне гемоглобина. Имеет значение как степень адаптации организма к малокровию, так и возраст больного, пол. У мужчин анемия чаще переносится хуже, чем у женщин; пожилые переносят малокровие хуже, чем молодые.

При значительном снижении гемоглобина на первый план выступают общеанемические симптомы, т. е. связанные с недостаточным обеспечением тканей кислородом: слабость, головокружения, сердцебиения, одышка, обмороки. Частота этих симптомов неодинакова. По данным М. М. Щербы и Н. Г. Тенигиной (1975), на первом месте среди этих симптомов стоит слабость, которая встречается у 92% больных; затем — одышка (69,2% больных), сердцебиение (62,2%), головокружения (57%), обмороки (15,4%). Нередко при железодефицитных анемиях обнаруживаются головные боли, чаще проявляющиеся в душном помещении. Следует отметить, что эти симптомы свойственны не только железодефицитной анемии. В той или иной степени она наблюдается и при других формах малокровия.

Есть, однако, симптомы, которые свойственны только дефициту железа. Это так называемые сидеропенические симптомы. Для железодефицитной анемии характерны выраженные изменения кожи, ногтей, волос, которые не встречаются при других видах

Малокровия. Для дефицита железа характерна мышечная слабость не соответствующая степени анемии. Для железодефицитной анемии характерны извращения вкуса.

У больных часто отмечается сухость кожи, нередко на поверхности кожи рук и ног появляются трещины. Очень характерным признаком дефицита железа является ангулярный стоматит. Трещины в углах рта возникают при дефиците железа у 10—15% взрослых людей. Мы нередко наблюдали четкую зависимость между обострением дефицита железа у больной и появлением трещин в углах губ, полностью проходящих на фоне лечения малокровия препаратами железа.

Очень характерны для дефицита железа изменения в ногтях. При наиболее тяжелых формах заболевания выпуклость ногтей сменяется их уплощением и даже вогнутостью. Нередко наблюдается резкое истончение ногтей, их выраженная ломкость. Койлонихия часто описывается как симптом дефицита железа (греч. *κοίλος* — впалый, *νύχι* — ноготь). Ложкообразные ногти встречаются как у взрослых, так и у детей. По данным Hogan, Jones (1970), изменения в ногтях встречаются у 25% всех больных железодефицитной анемией. М. М. Щерба и Н. Г. Тенигина обнаружили типичную койлонихию у 31 из 142 обследованных больных (21,8%).

Глоссит, сопровождающийся болезненностью и покраснением языка, атрофией сосочков встречается нередко при железодефицитной анемии. Этот симптом в 25% случаев наблюдается и при В12-дефицитной анемии; частота при дефиците железа колеблется от 13 до 5%. Иногда при дефиците железа наблюдается дисфагия, которая расценивается ошибочно как симптом опухоли пищевода.

По данным Oski (1979), дисфагия наблюдается у 5% больных дефицитом железа. Нам также редко приходилось встречать этот симптом.

Мышечная слабость наблюдается у подавляющего большинства больных железодефицитной анемией. Характерно, что многие больные с дефицитом железа не могут выполнять привычную для них нетяжелую физическую работу, однако после начала лечения препаратами железа при таком же низком уровне гемоглобина, как и до лечения, у больных значительно повышается трудоспособность, исчезает слабость. Часто мышечная слабость является первым симптомом, на который больные обращают внимание.

Вероятно, с мышечной слабостью связан еще один симптом, наблюдаемый при железодефицитной анемии: больные жалуются на императивные позывы на мочеиспускание, у девочек с дефицитом железа наблюдается ночное недержание мочи. Часто больные жалуются на неспособность удержать мочу при смехе, кашле. При этом нет резей при мочеиспускании и изменений в анализах мочи. Эти расстройства иногда полностью проходят через 2—3 нед после начала лечения препаратами железа, хотя уровень гемоглобина остается низким.

Для железодефицитной анемии характерны изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным Я. С. Колкера (1975), у 2/3 больных отмечаются одышка и сердцебиение; одышка чаще небольшая, связанная с физической нагрузкой; у 1/3 больных бывают боли в груди и отеки на ногах. У пожилых людей с железодефицитной анемией особенно легко наступает сердечная декомпенсация, иногда появляются приступы стенокардии. У ряда больных наблюдается тахикардия, однако она не является обязательным признаком заболевания. Артериальное давление иногда снижается, особенно диастолическое. У части больных железодефицитной анемией определяется увеличение границ относительной тупости сердца влево. При выслушивании нередко определяется приглушение первого тона и характерный систолический шум, наиболее интенсивно выслушивающийся на верхушке и в точке проекции легочной артерии.

Для дефицита железа характерно поражение желудочно-кишечного тракта. Давно известно, что железодефицитная анемия часто сочетается с атрофией слизистой оболочки желудка и ахилией [Einhorn, 1903]. По данным В. Н. Петрова (1975), у больных со скрытым дефицитом железа имеется тенденция к снижению кислотообразующей функции желудка. Е. С. Рысс установил, что железодефицитная анемия приводит к ахлоргидрии, выявляемой при использовании максимальной гистаминовой пробы у 13% больных железодефицитной анемией. Почти у половины больных Е. С. Рысс обнаружил атрофический гастрит. У 12% больных выявлены симптомы поверхностного гастрита. Одной из особенностей хронического гастрита при железодефицитной анемии,

по данным Е. С. Рысса и А. Р. Лужис, является раннее и распространенное поражение желез желудка с исходом в атрофический гастрит. Изучение динамики гастрита при железодефицитной анемии показало возможность повышения кислотности желудочного содержимого в ходе лечения железодефицитной анемии [Кончаловский М. П., Дульцин М. С., 1936; Николаева П. М., 1961; Шерман С. И. и др., 1966]. Однако, по данным Е. С. Рысса, в тех случаях, когда у больных имелась атрофия слизистой оболочки и гистаминоупорная ахилия, лечение препаратами железа не приводило ни к улучшению гистологических показателей, ни к восстановлению секреции. Очевидно, изменения в слизистой оболочке желудка при дефиците железа связаны с нарушениями тканевого дыхания.

У детей при дефиците железа обнаруживаются признаки нарушения кишечного всасывания жиров, ксилозы, железа. Описываются кровопотери из желудочно-кишечного тракта, связанные с вскармливанием коровьим молоком.

Как у взрослых людей, так и у подростков для дефицита железа независимо от уровня гемоглобина характерно извращение вкуса, которое принято называть *pica chlorotica*. Больные часто едят несъедобные вещества — мел, зубной порошок, уголь, глину, песок. Считается характерным также влечение к употреблению льда (погофагия). Часто больные едят сырыми продукты, которые принято есть только в вареном или жареном виде: сырые крупы, тесто, сырой фарш.

Характерно, что у больных железодефицитной анемией нередко бывают пристрастия к необычным запахам — керосина, мазута, бензина. Как самый приятный запах больные нередко отмечают запах ацетона, лака для ногтей, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин, галош и даже запах мочи.

Причина этих извращений полностью неясна. Можно только говорить о четкой зависимости этих необычных пристрастий к дефициту железа, так как они полностью проходят на фоне приема препаратов железа и нередко рецидивируют после повторного обострения железодефицитной анемии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Наиболее характерным лабораторным признаком железодефицитной анемии является гипохромная анемия. Хотя она наблюдается не только при дефиците железа, но и при ряде состояний, при которых содержание железа в организме повышено, железодефицитная анемия — самая частая форма гипохромной анемии.

Содержание гемоглобина при железодефицитной анемии может колебаться от 20—30 г/л (2—3 г%) до 110 г/л (11 г%) в зависимости от выраженности дефицита железа. Содержание эритроцитов может быть нормальным, а может быть сниженным до $1,5—2 \cdot 10^{12}/л^2$.

Мерой степени гипохромии является цветовой показатель, или среднее содержание гемоглобина в эритроците. Цветовой показатель рассчитывают по формуле:

$$(A \cdot 0,3) / B$$

где А — содержание гемоглобина в граммах на 1 л; В — число эритроцитов, деленное на 10^{12} . Например, при содержании гемоглобина 50 г/л (5 г%), а эритроцитов $3 \cdot 10^{12}/л$ цветовой показатель равен:

$$5 \cdot 0,3 / 3 = 0,5.$$

В норме цветовой показатель колеблется от 0,85 до 1,05. В мировой литературе значительно более широко используется другой показатель — среднее содержание гемоглобина в одном эритроците. Этот показатель определяется делением содержания гемоглобина в граммах на 1 л на число эритроцитов в 1 л. Например, при содержании гемоглобина 50 г/л (5 г%) и эритроцитов $3 \cdot 10^{12}$ следует разделить 50 (содержание гемоглобина в граммах на 1 л) на $3 \cdot 10^{12}$. При этом мы получаем ответ в 10^{-12} г. Можно разделить 50 на 3. Тогда получим ответ в пикограммах — 16,6 пг. В норме в одном эритроците содержится 27—35 пг гемоглобина. Для перевода цветового показателя в среднюю концентрацию гемоглобина (в пикограммах) цветовой показатель следует помножить на 33,3.

Для гипохромной анемии характерно снижение цветового показателя и соответственно снижение средней концентрации гемоглобина.

Часто лаборатория дает неверное определение цветового показателя, что связано прежде всего с неправильным подсчетом эритроцитов. До настоящего времени во многих лабораториях для их подсчета используется фотометрический метод. Уже давно было установлено [Воробьев А. И., 1959], что фотометрический метод дает очень большую ошибку подсчета эритроцитов в случае их необычной величины и формы. Метод подсчета эритроцитов в фотоколориметре не должен применяться. Вторая причина ошибки — это использование старых методов для подсчета содержания гемоглобина. Большую ошибку при определении гемоглобина дает

² В связи с переходом на систему СИ содержание эритроцитов рассчитывается на литр, а не на микролитр, как это было раньше. Например, содержание эритроцитов 1 500 000—2 000 000 в 1 мкл по новой системе обозначается как $1,5—2 \cdot 10^{12}/л$.

гемометр Сали. Его не рекомендуется применять в практической работе. Не пригодны для практического определения гемоглобина методы, которыми содержание гемоглобина определяется в аммиачном или содовом растворе. Окраска такого раствора изменяется, оптическая плотность снижается и ошибка в определении гемоглобина становится очень большой.

Для определения гемоглобина, особенно у больных анемией, следует использовать цианметгемоглиновый метод, а для определения содержания эритроцитов — камерный метод подсчета или определение эритроцитов на приборах, регистрирующих прохождение через пункт подсчета одного эритроцита (целлоскоп или подобный ему прибор).

При неправильном определении содержания гемоглобина или эритроцитов врач получает из лаборатории неверный подсчет цветового показателя, и нередко у больных с выраженной железодефицитной анемией, по данным лаборатории, цветовой показатель оказывается ошибочно близким к 1,0. Однако при просмотре мазка крови определяются гипохромные эритроциты.

Кроме гипохромии эритроцитов, для железодефицитной анемии характерна неодинаковая их величина со склонностью к микроцитозу. При дефиците железа выражен пойкилоцитоз, эритроциты бывают самой различной формы (рис. 2, 3). На рис. 4 видно, что гипохромные эритроциты по сравнению с нормальными (рис. 5) действительно «худые», лишённые гемоглобина, занимающего значительный объем.

При железодефицитной анемии уменьшено не только содержание гемоглобина, но и эритроцитов.

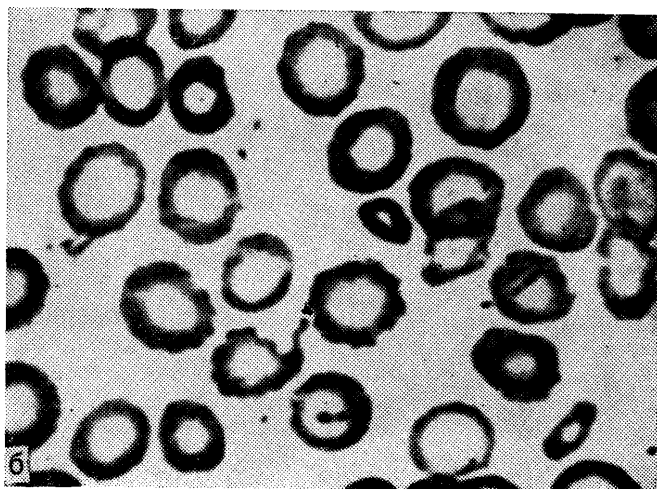
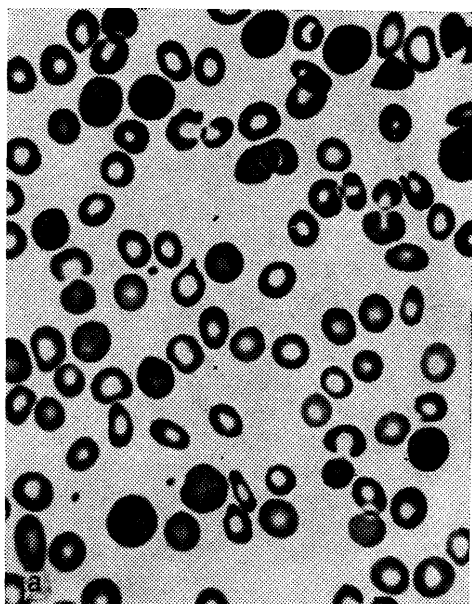


Рис. 2. Морфология эритроцитов при железодефицитной анемии. X900.
а — X700; б — X900.

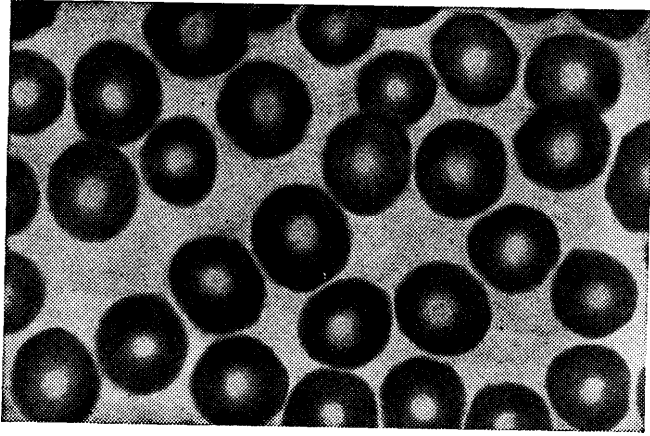


Рис. 3. Эритроциты здорового человека. X900.

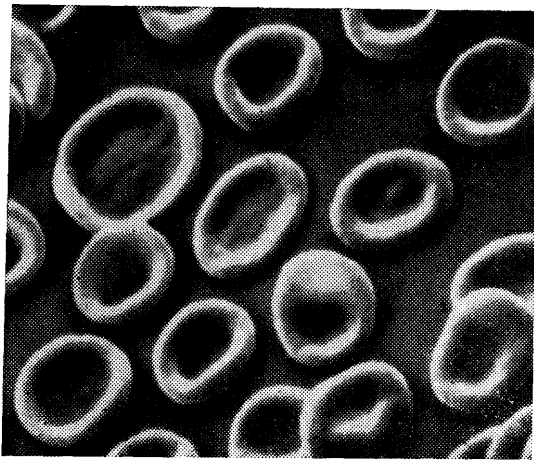


Рис. 4. Морфология эритроцитов при дефиците железа, обнаруживаемая в сканирующем электронном микроскопе. В центре видны дискоциты с широкой ямкой и крутыми невысокими краями. x3000 (по А. А. Можинной).

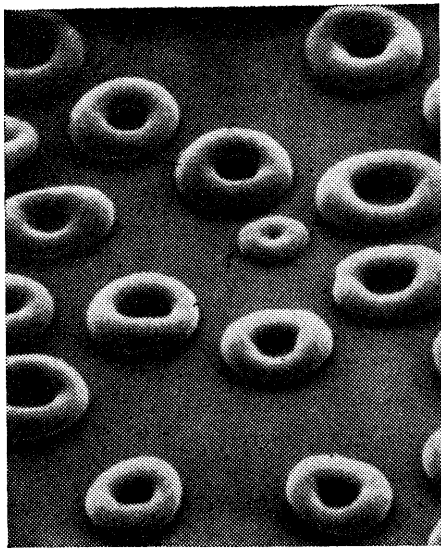


Рис. 5. Нормальные эритроциты, двояковогнутые дискоциты, имеющие правильную округлую или слегка овальную форму. Виден микроцит (7). x3000 (по А. А. Можинной).

Это снижение количества эритроцитов может быть объяснено, с одной стороны, снижением при этой болезни пролиферации ядерных эритроидных элементов по сравнению с нормой [Шостка Г. Д., 1970; Канаев С. В., 1973; Осипова Л. А., 1978]; а с другой стороны, усилением неэффективного эритропоза. В норме в костном мозге разрушается 5—10% эритрокариоцитов, не достигнув периода созревания. При железодефицитной анемии величина неэффективного эритропоза значительно возрастает [Pollycove, 1964; Brunstrom et al., 1968]. Эти данные были получены по косвенным расчетам: было показано, что скорость появления радиоактивного железа в эритроцитах периферической крови при железодефицитной анемии меньше, чем в норме. Это было объяснено тем, что железо вначале захватывается одним эритрокариоцитом, затем он погибает в процессе дифференциации, железо попадает в другой или в третий, который созревает до стадии зрелых эритроцитов. Кроме того, имеются данные о некотором укорочении продолжительности жизни эритроцитов при железодефицитной анемии. Тем не менее главным в генезе анемии является все же нарушение образования гемоглобина, поэтому цветовой показатель при железодефицитной анемии остается низким.

Содержание ретикулоцитов при железодефицитных анемиях может быть в пределах нормы (до 12%), но иногда бывает несколько повышенным. Следует помнить, что уровень ретикулоцитов у этих больных может быть повышенным, если они получали препараты железа до исследования ретикулоцитов. Повышение уровня ретикулоцитов может говорить также о значительном кровотечении у больного.

Содержание лейкоцитов при железодефицитной анемии имеет тенденцию к снижению чаще всего за счет умеренного снижения содержания нейтрофилов (Е. Н. Михайлова). Содержание тромбоцитов в большинстве случаев железодефицитной анемии оказывается в пределах нормы или реже повышено, особенно при какой-либо кровопотере. Однако опубликовано несколько случаев умеренной тромбоцитопении — $40—70 \cdot 10^9/\text{л}$ (40000—70000 в 1 мкл) у больных железодефицитной анемией. После лечения препаратами железа количество тромбоцитов у этих больных стало нормальным [Sonnerborn, 1974; Sahud et al., 1974].

В костном мозге при железодефицитной анемии существенных патологических признаков определить не удастся. Количество клеток в 1 мкл костного мозга, как правило, нормальное. В гистологическом препарате соотношение между кроветворным костным мозгом и жиром не изменено. Иногда отмечается умеренная гиперплазия. При цитологическом исследовании костного мозга в некоторых случаях обнаруживается умеренное преобладание красного ростка. Для железодефицитной анемии, так же как и для других форм гипохромной анемии, характерно нарушение гемоглобинизации эритрокариоцитов. Увеличено количество базофильных и полихроматофильных эритрокариоцитов за счет уменьшения количества оксифильных форм. Количество мегакариоцитов — в пределах нормы или увеличено в случае выраженных кровотечений.

Характерной особенностью костного мозга при железодефицитной анемии является снижение количества сидеробластов — эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа. В норме 20—40% эритрокариоцитов костного мозга содержат единичные гранулы. При железодефицитной анемии гранул практически выявить не удастся. Исследование сидеробластов костного мозга помогает в трудных случаях диагностики, когда нет полной уверенности в диагнозе.

Среди биохимических методов диагностики железодефицитных анемий наиболее широко используется метод определения сывороточного железа.

В 1927 г. Barkan предложил определять железо сыворотки роданитным методом. Это было большим прогрессом в тот период, так как в какой-то мере объективизировало диагноз. Однако вскоре после этого появились новые органические реактивы, с помощью которых можно получить окрашенные комплексные соединения с железом. Ортофенантролиновый метод, примененный для определения железа сыворотки Heilmeyer, Plotner в 1937 г., а затем Barkan, Walker в 1940 г., фактически полностью вытеснил старый роданитный метод. Действительно, комплексное соединение железа с роданитом быстро диссоциирует, оно очень непрочное. Интенсивность окраски комплексного соединения железа с роданитом резко снижается через 15 мин, тогда как окраска ортофенантролинового комплекса сохраняется несколько дней. Роданитный метод фактически не дает возможности использовать современную фотометрическую аппаратуру, что резко снижает его точность. Окраска роданитного комплекса во многом зависит от примесей и прежде всего фосфата. Поэтому роданитные методы определения железа сыворотки в настоящее время нигде в мире не применяются.

Вскоре после ортофенантролинового метода был предложен метод, в котором использовался α - α -дипиридил, дающий с железом стойкий комплекс (Ramsey). Но окраска этого комплекса, так же как и комплекса железа с ортофенантролином, слабая, поэтому разница окраски между нормой и патологией невелика. В связи с этим ортофенантролиновый и α - α -дипиридиловый методы определения железа дают большую ошибку.

В 1951 г. был предложен очень чувствительный реактив на железо — батофенантролин — 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (Case). Этот реактив образует с железом комплекс, который дает окраску в 2 раза более интенсивную, чем комплекс с ортофенантролином и α - α -дипиридилом. К тому же эта окраска стойкая, практически не меняется в течение нескольких дней. Поэтому для определения железа сыворотки в настоящее время используются только батофенантролиновые методики. Предложен ряд методов с применением батофенантролина в качестве комплексообразователя [Peterson, 1953; Kok, Wild, 1960; Henry et al., 1958].

В нашей стране наиболее широко используется метод, предложенный Henry с соавт., а также его модификация, на которой основано определение железа в наборах, которые выпускаются в ЧССР.

Необходимо упомянуть о двух очень важных обстоятельствах. Во-первых, кровь следует брать в специальную пробирку, пропаренную или тщательно вымытую дважды дистиллированной водой, причем вторая перегонка воды должна быть проведена через стеклянное оборудование. Это связано с тем, что обычная дистиллированная вода, которая перегоняется через металлический дистиллятор, содержит следы металла, который при подогревании в кислой среде может перейти в ионизированную форму и зависит результаты исследования. Обычно процедурные сестры получают из биохимических лабораторий специальные пробирки, куда забирают кровь для исследования сывороточного железа. Во-вторых, больной, у которого исследуют содержание железа сыворотки, не должен принимать препаратов железа по крайней мере 5 дней. Если он принимает препараты железа, содержание железа сыворотки за счет этого повышается и не отражает его запасов. Это одна из наиболее частых ошибок. Нам нередко приходится сталкиваться с тем, что диагноз железodefицитной анемии отвергается из-за нормального содержания железа сыворотки, определенного на фоне приема внутрь или инъекций препаратов железа.

Нормальное содержание железа сыворотки —12,5—30,4 мкмоль/л (70—170 мкг%)³. В среднем, по нашим данным, содержание железа сыворотки $22,1 \pm 1,3$ мкмоль/л (123 ± 7 мкг%). Содержание железа сыворотки при выраженной железodefицитной анемии снижается до 1,8—5,4 мкмоль/л (10—30 мкг%). При резко выраженной железodefицитной анемии содержание железа сыворотки снижается до 7,2—10,8 мкмоль/л (40—60 мкг%).

Кроме исследования сывороточного железа, для изучения запасов железа принято определять железосвязывающую способность сыворотки. В норме примерно 1/3 трансферрина насыщена железом, а 2/3 его свободны и могут присоединять значительное количество железа. Говоря о железосвязывающей способности сыворотки, мы имеем в виду не абсолютное количество трансферрина, а количество железа, которое может связываться с трансферрином. Количество железа, способное связаться 100 мл сыворотки, раньше измеряли в микрограммах, в настоящее время количество железа, которое способен связать 1 л сыворотки, измеряют в микромолях.

Существует несколько методов определения железосвязывающей способности сыворотки.

Прибавление железа к сыворотке повышает интенсивность окраски за счет насыщения железотрансферринового комплекса, но лишь до известных пределов, пока весь имеющийся трансферрин не соединится с железом. Чем больше трансферрина, тем больше интенсивность окраски, тем больше оптическая плотность на спектрофотометре или фотоколориметре. На этом принципе основан метод, предложенный Rath, Finch (1949), Ventura (1952). Этот метод усовершенствован М. М. Щербой (1965). При помощи этого метода определяется ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки, т. е. выясняется, сколько железа (кроме того, которое уже связано с белком) может связаться еще. Метод чрезвычайно прост, однако страдает значительной неточностью. Разница между нормой и патологией невелика, мешает мутность сыворотки. Поэтому в настоящее время данную группу методов применяют редко. Значительно шире используют принципиально отличные методы.

К исследуемой сыворотке прибавляют избыток железа, одна часть которого связывается с трансферрином, а другая — остается свободной. Каким-либо адсорбентом поглощают часть железа, не связавшуюся с белком, а затем все неадсорбированное железо, т. е. связанное с белком, определяют аналитически, как при определении железа сыворотки. Для адсорбции железа Ramsey использовал карбонат магния. Еще лучше адсорбируется железо ионообменными смолами: в методе Генри и др. применяют ионообменную смолу амберлит IRA-401. Для связывания с белком используют железоаммонийную соль лимонной кислоты.

В норме, по нашим данным, общая железосвязывающая способность сыворотки колеблется от 30,6 до 84,6 мкмоль/л (от 70 до 470 мкг%). Среднее значение —70,4,4,1 мкмоль/л (391 ± 23 мкг%).

Вычитая количество железа сыворотки из общей железосвязывающей способности, мы узнаем ненасыщенную или латентную железосвязывающую способность. В среднем, по нашим данным, латентная железосвязывающая способность равна $50,2 \pm 4$ мкмоль/л (279 ± 22 мкг%). Есть еще один производный показатель — это коэффициент насыщения, т. е. процент, который составляет железо сыворотки от общей железосвязывающей способности сыворотки. В норме он колеблется от 16 до 54, составляя в среднем $31,2 \pm 1,7$.

Для железodefицитной анемии считается характерным увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки, значительное увеличение латентной железосвязывающей способности и резкое снижение процента насыщения трансферрина. Следует только отметить, что хотя в среднем в группе больных имеет место повышение общей железосвязывающей способности, у отдельных больных общая железосвязывающая способность может оставаться нормальной. Считается, что определение общей железосвязывающей способности в какой-то мере дает возможность определить запасы железа в организме. Однако определение содержания сывороточного железа и железосвязывающая способность сыворотки не всегда отражают запасы железа в организме. Так, например, при анемии, связанной с инфекцией и воспалением, снижается содержание железа сыворотки при нормальных запасах железа в организме.

³ Для перевода содержания железа из мкг% (А) в мкмоль/л (В) следует воспользоваться формулой: В (мкмоль/л) = А (мкг%) 0,18.

Для оценки запасов железа может быть использован десфераловый тест. Десферал (десфероксамин) — комплексен, избирательно выводящий ион железа из организма. Это вещество — продукт метаболизма актиномицетов *Streptomyces pilosus* — выпускает фирма «Ciba» (Швейцария). 100 весовых частей десферала способны связать 8,5 части трехвалентного железа.

В настоящее время известно, что источником железа, входящего в комплекс с десфералом, не может быть ни гемоглобин, ни трансферрин. Имеется определенный параллелизм между содержанием железа в запасах в виде ферритина и гемосидерина и количеством железа, выделяемого с мочой после введения десферала. Десферал связывает железо ферритина легче, чем гемосидерина.

В моче здоровых людей содержится от 0,04 до 0,3 мг железа (в пересчете на суточную мочу). Определение железа в моче не отражает содержания железа в запасах. Для изучения запасов железа больному вводят 500 мг десферала, после чего определяют содержание железа в суточной моче. После введения десферала, по нашим данным [Аполлонова Л. А., Идельсон Л. И., 1970], в норме за сутки выводится 0,6—1,3 мг железа. У больных железodefицитной анемией после введения десферала содержание железа в моче значительно меньше, чем в норме. У некоторых больных оно снижается до 0,2 мг в сутки и менее.

Следует помнить, что хотя имеется определенный параллелизм между содержанием железа в запасах, точного соответствия между содержанием железа в запасах и содержанием его в моче после введения десферала быть не может. Lipschitz с соавт. изучили обмен железа между ферритином и десфералом. Ферритин, меченый ^{59}Fe , вводили крысам. Он быстро поглощался печенью. Через несколько дней меченое железо оказывалось в составе гемоглобина. У животных, получавших десферал, радиоактивное железо выделялось с мочой, однако включение его в клетки костного мозга не менялось. В случае же активации эритропоэза у животных кровопусканием при введении десферала значительно уменьшалось включение ^{59}Fe в гемоглобин. Известно [Hallberg, Hedenberg, 1965; Belcezzak, 1966], что десферал не вступает в комплекс с железом, связанным с трансферрином. По данным Lipschitz с соавт., у животных с посттрансфузионной полицитемией и гемосидерозом выведение железа с мочой после введения десферала уменьшается. Можно предположить, что десферал не комплексируется с железом запасов в случае угнетения эритропоэза полицитемией, следовательно, скорее всего десферал комплексируется не с железом, входящим в состав ферритина, а захватывает железо в момент перехода его из запасов в трансферриновую форму. Вероятно, имеется промежуточная лабильная форма железа между ферритином и трансферрином, состав которой пока неизвестен. При введении животным термически поврежденных эритроцитов с меченым ^{59}Fe гемоглобином последующее введение десферала приводит к выведению с мочой значительного количества ^{59}Fe . Вероятно, это железо мобилизуется из фракции, образующейся при распаде гемоглобина, перед тем как железо комплексируется с трансферрином.

Следовательно, используя десфераловый тест, следует помнить, что выделение железа с мочой отражает не только характеристику запасов железа в организме, но и степень активности эритропоэза и степень распада эритроцитов.

В настоящее время для оценки запасов железа в организме используют метод определения ферритина сыворотки. Хотя ферритин — это белок, содержащийся в тканях, давно уже было установлено, что он появляется в сыворотке при некрозе печени [Reissmann, Dietrich, 1956], однако в тот период использовались недостаточно чувствительные методы определения ферритина. В последние годы были разработаны очень чувствительные методы определения ферритина сыворотки и установлено, что у всех здоровых людей в сыворотке имеется определенное количество ферритина. Для определения сывороточного ферритина используют радиоиммунологические методы исследования. При этом в одних методах используют меченые антитела к ферритину [Addison et al., 1972], а в других — меченый ферритин [Marcus, Linberg, 1975]. В норме, по данным Jacobs, содержание ферритина чаще всего колеблется в пределах 12—300 мкг/л. У здоровых женщин, по данным Cook с соавт., содержание ферритина в среднем составляет около 34 мкг/л, а у мужчин — около 94 мкг/л. А. А. Замчий с соавт. (1979), исследовав 50 здоровых лиц, представил следующие нормы: у мужчин — $106 \pm 21,5$ мкг/л и у женщин — $65 \pm 18,6$ мкг/л.

По данным Siimes с соавт., при железodefицитной анемии содержание ферритина сыворотки колеблется от 1,5 до 9 мкг/л.

Метод определения ферритина сыворотки в настоящее время считается одним из лучших методов определения запасов железа в организме. Он пока не нашел широкого применения из-за отсутствия в широкой медицинской сети необходимых реактивов и оборудования. Содержание ферритина сыворотки не всегда отражает запасы железа. Оно зависит также от скорости освобождения ферритина из тканей и скорости освобождения ферритина из плазмы.

При железodefицитных анемиях повышено содержание протопорфирина эритроцитов. Это повышение связано прежде всего с тем, что при низком уровне железа протопорфирину не с чем связываться и он накапливается в эритроцитах. Кроме того, при железodefицитной анемии несколько увеличен синтез протопорфирина [Идельсон Л. И., 1968; Lichtman, Feldman. 1963].

В норме содержание протопорфирина эритроцитов колеблется от 18 до 89 мкмоль/л (10—50 мкг%). При железodefицитной анемии, по нашим данным, содержание протопорфирина в среднем составляло 191 ± 18 мкмоль/л (106 ± 10 мкг%). У большинства больных содержание протопорфирина повышено, но у 20% больных

было в пределах нормы. Кроме того, этот тест не строго специфичен. Содержание протопорфирина повышено при свинцовом отравлении в связи с нарушением активности фермента гемсинтетазы, связывающего железо с протопорфирином. Повышено содержание протопорфирина при различных формах гемолитических анемий в связи с тем, что в ретикулоцитах идет повышенный синтез порфиринов. Резко повышено содержание протопорфирина при наследственном заболевании — эритропоэтической протопорфирии [Идельсон Л. И., 1968].

ИЗУЧЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ И КИНЕТИКИ ЖЕЛЕЗА С ПОМОЩЬЮ РАДИОАКТИВНОГО ЖЕЛЕЗА

Наиболее простой метод изучения всасывания железа — это исследование радиоактивности кала после приема внутрь радиоактивного железа.

Больной принимает внутрь определенную дозу соли железа, а затем собирает кал в течение нескольких суток до тех пор, пока в кале удастся определить радиоактивность. О всасывании железа судят по разнице между принятым и выявленным в кале количеством железа. Этот метод прост, не требует специальной аппаратуры, однако он не очень точен, так как небольшая ошибка в сборе кала или его перемешивании может привести к серьезной ошибке при расчете вососавшегося железа.

В настоящее время для определения всасывания железа используется определение радиоактивности всего тела после приема внутрь радиоактивного железа. Метод заключается в том, что обследуемый принимает внутрь радиоактивное железо, а затем располагается в специальной счетной камере, в которой подсчитывают всю радиоактивность. Радиоактивность обследуемого измеряют в течение 5—10 дней после введения изотопа. Радиоактивность его в первые часы после приема изотопа принимают за 100%. К 8—10-му дню падение радиоактивности за счет выделения железа с калом прекращается, и в дальнейшем она держится на постоянном уровне, который соответствует проценту всасывания [Van Hock, 1961]. Этот метод был использован в работе М. М. Щербой (1971), М. И. Гурвичем (1977). По данным М. М. Щербы, у здоровых мужчин всасывалось $8,9 \pm 1,8\%$ двухвалентной соли железа, у здоровых женщин — $10,2 \pm 3,9\%$.

Имеются многочисленные данные о повышении всасывания железа у взрослых людей при железодефицитной анемии. По данным М. М. Щербы, всасывание солевого железа, смешанного с пищей, при железодефицитной анемии значительно более интенсивно, чем в норме, — до 15,8%. Значительное увеличение всасывания неорганического железа (в 3—5 раз) у лиц с различными формами железодефицитной анемией выявила Т. Л. Рудакова (1970). Интересные данные получены при сравнении всасывания гемоглобинового железа и железа, запеченного в хлеб. Так, по данным М. И. Гурвича (1977), в норме всасывается у мужчин $13,6 \pm 1,1\%$, у женщин $14,9 \pm 1,6\%$ гемоглобинового железа; у больных железодефицитной анемией всасывание значительно повышено — до $25,6 \pm 1\%$. Всасывание железа из хлеба в норме составляло $4,9 \pm 0,6\%$, тогда как при железодефицитной анемии оно повышалось до $16,2 \pm 2,5\%$. По данным Heinrich (1968, 1971), В. Н. Петрова (1975), всасывание радиоактивного железа увеличивается и при скрытом дефиците железа.

Всасывание железа значительно снижается при тяжелых энтеритах, при глютенной энтеропатии, после обширной резекции тонкой кишки [Callender, 1975].

Кинетику железа в настоящее время для практических целей исследуют в основном для оценки распределения железа в организме. Освобождение железа из плазмы (клиренс) определяется после внутривенного введения радиоактивного железа, предварительно смешанного с плазмой. В норме через 90 мин радиоактивность плазмы снижается в среднем вдвое. Для измерения обмена железа плазмы необходимо, кроме клиренса железа из плазмы, знать содержание железа сыворотки и соотношение между плазмой и эритроцитами.

В норме обмен железа плазмы равен $0,7—6,8$ мг/100 мл крови. Обмен железа плазмы зависит от скорости включения железа в эритроциты и его утилизации другими органами. Приблизительно можно рассчитать, какая часть железа поступает не в костный мозг, а в другие органы. Это можно проследить, подсчитывая радиоактивность над костным мозгом, печенью, селезенкой и зная радиоактивность крови. Через 10—14 дней после введения радиоактивного железа можно рассчитать радиоактивность эритроцитов, что является показателем эффективного эритропоэза. Сравнив обмен железа плазмы и учитывая степень включения железа в другие органы, можно приблизительно составить представление о величине неэффективного эритропоэза.

При железодефицитной анемии клиренс железа плазмы увеличивается. И. М. Менделеев (1967) отметил, что при всех видах железодефицитных анемий независимо от их генеза наблюдается быстрая утилизация железа и расширение плацдарма костномозгового эритропоэза. По данным Ricketts с соавт. (1976), период выведения половины введенного железа в норме в среднем равен 86 мин, при железодефицитной анемии — 26 мин. Процент включения радиоактивного железа в эритроциты при железодефицитной анемии не отличается от нормы (83% у здоровых лиц и 85% при дефиците железа). По данным тех же авторов [Cavill et al., 1977], при железодефицитной анемии неэффективный эритропоэз по сравнению с нормой выше в 1,5 раза. Исследование распада эритроцитов при помощи радиоактивного железа выявило небольшое укорочение жизни эритроцитов при железодефицитной анемии. У 1/3 больных железодефицитной анемией наблюдалось некоторое усиление эритрофагоцитарной функции селезенки [Менделеев И. М., 1967].

Глава 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ОБИЛЬНЫМИ И ДЛИТЕЛЬНЫМИ МЕНСТРУАЦИЯМИ

Из всех форм железодефицитных анемий эта форма наиболее частая. Среди факторов, которым придается наибольшее значение в патогенезе железодефицитных анемий у женщин, в первую очередь следует назвать обильные и длительные менструации в течение многих лет жизни, во вторую очередь — многократные беременности. Гинекологи считают обильными маточные кровопотери, превышающие за одну менструацию 90—100 мл. Когда кровопотеря меньше этой величины, гинекологи обычно рассматривают ее как нормальную и считают, что она не может быть причиной дефицита железа. Нередко гинекологи исследуют содержание гемоглобина до и после менструации и пытаются оценить интенсивность кровопотери. Они забывают, что речь идет не о потере большого количества крови женщиной во время данной менструации, а о потере женщиной во время данной менструации определенного количества железа, превышающего возможность всасывания его за межменструальный период. Даже если женщина «не добрала» 10 мг железа за одну менструацию, эта величина вырастает в 120—130 мг за год и в 2,4—2,6 г за 20 лет, т. е. запасы железа за такой срок полностью расходуются. Не должно удивлять врача то, что иногда железодефицитная анемия у женщин развивается сразу. Ясно, что раньше был латентный дефицит железа, перенесенная на этом фоне инфекция могла привести к мобилизации железа и быстрому развитию железодефицитной анемии. Хотя снижение гемоглобина выявилось недавно, признаки скрытого дефицита железа у таких женщин чаще всего анамнестически удаётся установить задолго до развития малокровия: выпадение волос, ломкость ногтей, извращение вкуса, а иногда в случайных анализах небольшое снижение уровня гемоглобина. Следует помнить, что нередко малокровие выявляется скачком — истощились запасы железа и не хватило их для того, чтобы покрыть расходы после очередной менструации.

Наиболее характерно развитие хронической постгеморрагической железодефицитной анемии у женщин старше 40 лет, так как к этому времени с юности обычно накапливается дефицит железа. Именно в этой группе чаще всего наблюдаются ошибки в диагнозе. Больная обращается к терапевту, который обнаруживает у нее бледность кожных покровов, иногда одышку, исследует у больной кровь и выявляет гипохромную анемию. Содержание железа сыворотки оказывается сниженным. Больной рентгенологически исследуют желудок и кишечник, патологии не выявляют, направляют больную к гинекологу, который, убедившись, что никакой патологии со стороны матки и яичников у больной нет и что содержание гемоглобина после менструации не снижается, авторитетно пишет, что анемия не имеет отношения к гинекологической патологии. Больная вновь попадает к терапевту, который исследует желудочную секрецию и обнаруживает, что она резко снижена. Принимая следствие за причину, терапевт оформляет диагноз: ахилический гастрит, железодефицитная анемия. Если кислотность оказывается нормальной, то больным ставят ошибочный диагноз: эссенциальная железодефицитная анемия. На самом же деле при этих диагнозах не учитывается, что в течение многих лет женщина теряла за месяц 90 мг железа (30 мг с калом и мочой и 60 мг во время менструальных кровотечений), а всасывание составляло лишь 60 мг; ежемесячно это лишало женщину 30 мг железа и в конце концов привело к выраженному дефициту железа и развитию малокровия.

В случае более выраженной кровопотери, в случае многократных родов, при частых донорских кроводачах, а также при неправильном питании, например при неупотреблении в пищу мяса, хроническая постгеморрагическая анемия проявляется значительно раньше — в возрасте 25—35 лет.

При обильных и длительных менструациях у женщин, страдающих железодефицитной анемией, не следует пренебрегать тщательным исследованием желудочно-кишечного тракта (исследование кала на скрытую кровь, рентгеноскопия желудка или фиброгастродуоденоскопия, ирригоскопия), так как у женщины может быть не один, а два источника большой кровопотери, и на фоне старого дефицита железа, обусловленного обильными и длительными менструациями, появляется новый — связанный с опухолью желудочно-кишечного тракта, язвой двенадцатиперстной кишки, длительным приемом ацетилсалициловой кислоты.

Клиническая картина хронической постгеморрагической железодефицитной анемии описана выше. Нередко женщины настолько адаптированы к своей анемии, что не замечают снижения гемоглобина до очень низких цифр.

Недавно в нашу клинику была направлена женщина 48 лет, обратившаяся в поликлинику в связи с небольшой слабостью. При исследовании крови содержание гемоглобина оказалось 30 г/л (3 г%). Больная в этот день была на работе и пошла в поликлинику лишь по совету окружающих, так как обращала на себя внимание выраженной бледностью. При исследовании желудочно-кишечного тракта патологии не выявилось. Кровопотеря из желудочно-кишечного тракта (с радиоактивным хромом) не установлена. У больной в течение последних 7 лет менструации проходили по 8—9 дней, 4 из них были очень обильными, когда приходилось менять прокладки не менее 8 раз в сутки. До этого менструации продолжались по 4—5 дней, были обильными. Содержание гемоглобина до и после менструации не менялось. Больная, несмотря на выраженное малокровие, спокойно ходила по клинике, поднималась на 2—3-й этаж, хотя при этом появлялась одышка.

Следует отметить еще один аспект диагностической проблемы: обнаружив у женщины хроническую постгеморрагическую железодефицитную анемию, связанную с обильными и длительными менструациями, врач должен по возможности разобраться в причинах повышенной кровоточивости.

Ribo (1973), проанализировав причины обильных и длительных менструаций, приведших к развитию малокровия, четко показал роль наследственных факторов.

Так, количество теряемой крови у женщин — однойцевых близнецов — было близким, тогда как у разнородных существенно отличалось. У рожавших женщин чаще всего количество теряемой крови больше, чем у женщин, не имеющих детей. Более того, чем больше детей имела женщина, тем большей была интенсивность кровопотери во время менструации. Этот факт Ribo установил, проанализировав данные, касающиеся женщин — однойцевых близнецов. Cole с соавт. отметили, что меноррагии у полных и высоких женщин бывают чаще, чем у низкорослых и худых.

Изучение причин меноррагии показало, что лишь у 60% женщин имеются органические причины маточных кровотечений — полипы, эндометрит, эндометриоз, открывающийся в полость матки. Вероятно, определенную долю женщин с меноррагиями составляют больные с нарушением функции яичников. Однако значительная часть больных с меноррагиями — это больные с какими-либо нарушениями гемостаза.

Во всех случаях обильных менструаций необходимо тщательно исследовать женщину. Прежде всего следует проверить, нет ли других признаков кровоточивости, имеется ли склонность к образованию «синяков», имеются ли петехиальные высыпания на коже, бывают ли носовые кровотечения, не было ли кровотечений во время операций, родов.

Так, у многих больных тромбоцитопенической пурпурой ошибочно диагностируют дисфункциональные маточные кровотечения. У женщин с меноррагиями врачи не всегда проверяют количество тромбоцитов. Однако все же в большинстве случаев содержание тромбоцитов у больных проверяют и диагноз ставят своевременно. Значительно хуже знают врачи о других геморрагических диатезах, которые сопровождаются обильными и длительными менструациями.

Меноррагии характерны для болезни Виллебранда, при которой может сочетаться микроциркуляторный и гематомный тип кровоточивости. Подумать о болезни Виллебранда должен практический врач прежде всего тогда, когда определяется значительное удлинение времени кровотечения, хотя это и не является строго обязательным признаком болезни.

Меноррагии наблюдаются при различных формах наследственных тромбоцитопатий. По данным З. С. Баркагана (1980), среди больных, длительно наблюдавшихся по поводу дисфункциональных маточных кровотечений, у 12% с ювенильной формой страдания и более чем у 6% в детородном возрасте были выявлены наследственные тромбоцитопатии. При этих заболеваниях нередко нарушается один или несколько видов агрегации тромбоцитов, адгезия тромбоцитов, нарушается освобождение из тромбоцитов АДФ и других факторов. Этот вопрос подробно освещен в монографии З. С. Баркагана «Геморрагические заболевания и синдромы».

Меноррагии характерны для наследственных дефицитов VII, X, V и II факторов свертывания. При всех этих формах геморрагического диатеза при легком течении меноррагии могут быть единственным проявлением болезни. Характерным признаком заболевания для этой группы болезней является резкое удлинение протромбинового времени при отсутствии признаков поражения печени и без приема антикоагулянтов непрямого действия.

В клинику была направлена больная В., 28 лет, с подозрением на апластическую анемию. Основанием для этого подозрения явились выраженная анемия, умеренная лейкопения, а также маточные кровотечения и «синяки». В направлении в нашу больницу был приведен анализ крови. Цветовой показатель 1,0. Однако при исследовании в клинике оказалось, что у больной содержание гемоглобина 56 г/л (5,6 г%), а эритроцитов — $2,8 \cdot 10^{12}/л$; цветовой показатель 0,6. Причина ошибки — содержание эритроцитов определялось на фотокolorиметре. Содержание лейкоцитов $3,6 \cdot 10^{12}/л$, п. 4%, с. 56%, лимф. 29%, м. 8%, э. 3%. Небольшая лейкопения была связана с дефицитом железа. При исследовании в клинике оказалось, что содержание сывороточного железа у больной резко снижено. Анемия носила явно постгеморрагический характер и была связана с обильными и очень длительными менструациями. Свертываемость и время кровотечения нормальное. Содержание тромбоцитов и их агрегация под воздействием АДФ, коллагена, ристоцетина — в пределах нормы. Протромбиновый индекс — 24%. Признаков гепатита у больной нет. У брата частые носовые кровотечения, Протромбиновый индекс 32%. Более детальное исследование выявило у больной наследственный дефект — снижение количества VII

фактора свертывания, участвующего во внешнем механизме свертывания крови и сопровождающегося снижением протромбинового индекса.

Таким образом, у женщин наиболее частая причина железодефицитных анемий — это обильные и длительные менструации. При этом дефицит железа накапливается постепенно и лишь с годами выявляется малокровие.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С КРОВОПОТЕРЕЙ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Кровопотери из желудочно-кишечного тракта — основная причина железодефицитной анемии у мужчин и неменструирующих женщин, однако нередко такая кровопотеря наблюдается и у молодых женщин.

Очень редко у больных хронической постгеморрагической анемией выявляется мелена. Мелена обнаруживается лишь тогда, когда больной за сутки теряет не менее 100—120 мл крови. При такой суточной кровопотере чаще всего развивается острая постгеморрагическая анемия. Подозревая кровопотерю из желудочно-кишечного тракта, врачи чаще всего ориентируются на пробы Вебера и Грегерсена, выявляющие скрытую кровопотерю с калом. Однако возможность этих методов ограничена. Для того чтобы была положительной проба Вебера, в кале должно быть не менее 30 мл крови, а более чувствительная проба Грегерсена, во-первых, нередко дает неспецифическую реакцию за счет гема, содержащегося в мясе, а во-вторых, выявляет кровопотерю лишь при количестве крови в кале, превышающем 15—20 мл. Однако ежедневная даже минимальная потеря крови (5—10 мл за сутки) приводит к месячной потере крови 200—250 мл, что соответствует 100—125 мг железа. Такая потеря за 1—1,5 года приводит к развитию железодефицитной анемии. У женщин такая небольшая кровопотеря из желудочно-кишечного тракта может привести к развитию железодефицитной анемии значительно быстрее, чем у мужчин.

В тех случаях, когда кровопотеря значительная и превышает 30—40 мл за сутки, железодефицитная анемия у мужчин может развиваться за 3—4 мес.

Наиболее надежно определить степень кровопотери из желудочно-кишечного тракта можно при помощи метки крови по радиоактивному хрому [Цфасман А. З., 1964]. Эритроциты больного метят *in vitro* радиоактивным хромом, затем отмывают от избытка хрома, который не проник в эритроцит и не связался с гемоглобином. Меченые эритроциты вводят больному. После этого в течение нескольких суток собирают кал и подсчитывают в нем радиоактивность. Радиоактивный хром, освобожденный от гемоглобина, при распаде эритроцитов выделяется с мочой, а не с калом. Радиоактивный хром практически выделяется с калом лишь в составе эритроцитов, поэтому по радиоактивности кала можно судить о кровопотере из желудочно-кишечного тракта. В норме с калом выделяется количество хрома, адекватное потере крови, — не более 2,5 мл. Выделение большего количества хрома говорит о наличии кровопотери и требует самого тщательного исследования желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что при опухолевых заболеваниях желудочно-кишечного тракта кровопотеря определяется почти постоянно, во всех порциях исследованного кала, тогда как при кровотечениях, связанных с другими причинами, кровопотеря в отдельных порциях кала определяется, а в других может отсутствовать [Цфасман А. З., 1964]. Отсутствие кровопотери при исследовании с применением радиоактивного хрома еще не говорит о том, что железодефицитная анемия не связана с кровопотерей из желудочно-кишечного тракта, так как исследование кровопотери обычно проводится всего в течение 5 дней, а в эти дни кровь в кале может отсутствовать, тогда как в другой период может обнаруживаться. Когда мы подозреваем такую возможность, больной собирает кал в течение большего срока — 10—12 дней подряд или 5 дней вначале, затем 5—7 дней после 5-дневного перерыва.

В нашей клинике Ю. А. Абашкин за 6 лет исследовал ИЗО больных, поступивших в клинику с железодефицитной анемией. Из них у 354 больных выявлена кровопотеря из желудочно-кишечного тракта (31,3%). Частой причиной кровопотери являются опухоли в различных отделах желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулы различных отделов кишечника.

Опухоли желудка и кишечника

Большинство больных с опухолями желудочно-кишечного тракта госпитализируются в клинику с диагнозом: железодефицитная анемия неясного генеза. Чаще всего больные жалуются лишь на слабость. У значи-

тельной части больных в анамнезе — четкий терапевтический эффект от заместительной терапии железом. Этот факт ни в коем случае не является основанием для исключения опухоли желудка или кишечника.

Иногда опухоли желудка и кишечника выявляются при рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта. Иногда для этого требуется фиброгастродуоденоскопия. Она желательна и при рентгенологической находке опухоли для биопсии из ткани опухоли. Кровопотеря из опухолей желудка иногда достигает 30—40 мл в сутки, хотя может быть значительно меньшей (3—8 мл). Во всех случаях неясных железодефицитных анемий показана ирригоскопия. Нередко удается обнаружить опухоли толстой кишки при помощи ирригоскопии, хотя при досмотре кишечника после рентгеноскопии желудка, проведенной непосредственно перед ирригоскопией, опухоли выявить не удавалось. У определенного числа больных не удается выявить опухоли кишечника даже при ирригоскопии.

В клинику поступил больной Т., 52 лет, с железодефицитной анемией неясного генеза. Малокровие с низким цветовым показателем выявлено у больного за 4 мес до поступления. При рентгеноскопии желудка и осмотре кишечника патологии не обнаружено, и больному амбулаторно назначены препараты железа. Был получен удовлетворительный результат: содержание гемоглобина повысилось с 70 до 110 г/л (с 7 до 11 г%). Без дальнейшего исследования больной выписан на работу, однако через 3 мес вновь развилась анемия. Больной направлен в нашу клинику. Содержание гемоглобина 60 г/л (6 г%), эритроцитов $2,75 \cdot 10^{12}$. Цветовой показатель 0,65. Ретикулоцитов 2,6%, лейкоцитов $8,6 \cdot 10^3$ /л, СОЭ 24 мм/ч. Жалобы на общую слабость, недомогание, головокружение. Болей в животе не бывает, функция кишечника нормальная. Содержание железа сыворотки 6 ммоль/л (34 мкг%). Реакция Вебера на скрытую кровь отрицательная, реакция Грегерсена слабоположительная в двух порциях из четырех. При исследовании кровопотери из желудочно-кишечного тракта при помощи ^{51}Cr выявлено, что больной теряет за сутки 10—24 мл крови. При рентгенологическом исследовании желудка, при ирригоскопии, фиброгастродуоденоскопии патологии не обнаружено. Больному произведена колоноскопия (В. П. Шерстнев) и обнаружена небольшая опухоль восходящего отдела толстой кишки. Гистологически — аденокарцинома. Опухоль удалена. Метастазов не оказалось. В настоящее время больной практически здоров.

К сожалению, нередко отсутствие рентгенологических находок успокаивает врача, и опухоли на ранних этапах просматриваются. *Врач должен помнить, что у мужчин и у неменструрующих женщин самая частая причина железодефицитной анемии — это кровопотеря из желудочно-кишечного тракта и что больные с опухолями составляют значительную часть больных с малокровием.* Следует помнить также, что кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть и у женщин с полименореей.

В клинику поступила больная М., 42 лет, врач, которая страдала меноррагиями с юности. У больной неоднократно снижался уровень гемоглобина до 85—90 г/л (8,5—9 г%) с низким цветовым показателем. За последнее время перед поступлением в клинику состояние вновь ухудшилось. Амбулаторно были назначены препараты железа, эффективные в прошлом. Содержание гемоглобина при первом посещении поликлиники 72 г/л (7,2 г%), цветовой показатель 0,65. На фоне лечения препаратами железа достигнут хороший результат. Содержание гемоглобина ко времени поступления в клинику повысилось до 113 г/л (11,3 г%). Казалось, что больную можно сразу выписать, так как чувствует она себя вполне удовлетворительно и в прошлом подобные случаи бывали многократно. С большим трудом удалось уговорить больную провести исследование кровопотери при помощи радиоактивного хрома, тем более что реакция Грегерсена была отрицательной. Установлено, что больная теряет за сутки с калом до 15 мл крови. При ирригоскопии выявлена опухоль в поперечной ободочной кишке, которая была удалена.

Иногда наличие геморроя, даже незначительно кровоточащего, направляет диагностическую мысль врача по неправильному пути. Неоднократно приходилось видеть, как врач просматривает опухолевый процесс в желудочно-кишечном тракте при наличии у больного в прошлом резекции 2/3 желудка. Считают, что если у такого больного развилась железодефицитная анемия, то она должна быть обусловлена нарушением всасывания железа в связи с отсутствием у больного желудка.

В клинику поступил больной С., 68 лет, перенесший 33 года назад резекцию 2/3 желудка по поводу язвы области привратника. Содержание гемоглобина у больного снизилось до 88 г/л (8,8 г%) с низким цветовым показателем. Самочувствие вполне удовлетворительное. При рентгенологическом исследовании желудка и кишечника патологических изменений, кроме следов перенесенной в прошлом операции, не выявлено. Проведено исследование кровопотери по ^{51}Cr . Выявлено, что больной теряет за сутки до 20 мл крови. При колоноскопии обнаружена опухоль в поперечной ободочной кишке; гистологически — аденокарцинома.

Таким образом, для своевременного выявления опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта необходимо у всех больных железодефицитными анемиями проводить рентгенологическое исследование желудка и кишечника; в случае недостаточной эффективности терапии препаратами железа необходимо исследование кровопотери по ^{51}Cr , а затем эндоскопическое исследование желудка, двенадцатиперстной кишки и колоноскопия.

Доброкачественные опухоли желудка и кишечника нередко являются причиной хронической постгеморрагической железодефицитной анемии. Иногда неясная железодефицитная анемия вызывается кровотечением из лейомиомы, располагающейся в области двенадцатиперстной или тощей кишки, из полипов.

Кровотечения бывают из ангиом желудочно-кишечного тракта, иногда множественных, иногда сочетающихся с ангиомами кожи.

Больной Ц., 15 лет, поступил в клинику с железодефицитной анемией неясной этиологии. Малокровием страдает с 5 лет. Периодически гемоглобин снижается до 50—60 г/л (5—6 г%) с низким цветовым показателем. Неоднократно лечился гемотрансфузиями и препаратами железа с определенным эффектом. Однако вскоре гемоглобин вновь снижался до 50 г/л (5 г%). Реакция кала на скрытую кровь была неоднократно положительной, однако тщательное рентгенологическое исследование желудка и кишечника не выявляло источника кровотечения. Больной поступил в клинику с выраженным малокровием — содержание гемоглобина 46 г/л (4,6 г%), эритроцитов $2,55 \cdot 10^{12}$, цветовой показатель 0,55, тромбоцитов $850 \cdot 10^9$ /л. Содержание железа сыворотки — 3,6 ммоль/л (20 мкг%). Реакция на скрытую кровь как Вебера, так и Грегерсена положительная. При исследовании по ^{51}Cr выявлена значительная кровопотеря (от 10 до 55 мл). При рентгенологическом исследовании желудка, двенадцатиперстной кишки, при ирригоскопии патологии не выявлено. На руке у мальчика в области правого предплечья обнаружены 2 большие ангиомы. Такие же ангиомы с изъязвлением выявлены в желудке и тонкой кишке. Произведена операция.

К доброкачественным опухолям желудка и кишечника относятся гломусные опухоли, которые могут обусловить кровотечение не только за счет наружных кровопотерь, но и за счет кровопотерь внутрь самой опухоли.

Неопухолевые заболевания

Иногда при **эрозивном гастрите** бывает большая кровопотеря, которая приводит к выраженной железодефицитной анемии, не поддающейся лечению препаратами железа.

Под нашим наблюдением находилась больная 49 лет, врач, которая в течение многих лет страдала железодефицитной анемией, не поддающейся лечению. При исследовании было установлено, что больная теряет значительное количество крови — до 30 мл в сутки. При тщательном исследовании желудка и кишечника признаков опухоли не обнаружено. При гастроскопическом исследовании выявлена картина тяжелого эрозивного гастрита. Железодефицитная анемия ликвидировалась лишь после резекции желудка и последующего лечения препаратами железа.

Эрозивные изменения в желудке, иногда в нижнем отделе пищевода, могут выявляться при **грыже пищеводного отверстия диафрагмы**. Эти грыжи могут иногда протекать без болей и диспепсических расстройств и проявляться лишь признаками железодефицитной анемии. В других случаях больные жалуются на чувство переполнения за грудиной после еды, жжение в области сердца, напоминающее боли при стенокардии, отрыжку кислым, иногда рвоту. При ущемлении грыжи боль может стать очень резкой, нестерпимой. По данным Г. В. Дибихевой (1976), постгеморрагические анемии при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы выявляются у 27,5% больных. У отдельных больных выделяется с калом 50—80 мл крови. По нашим данным, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы — одна из частых причин железодефицитной анемии, особенно у лиц пожилого возраста. Следует только отметить, что выявление грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и кровопотери из желудочно-кишечного тракта не снимает с врача обязанности тщательно исследовать у больного другие отделы желудка и кишечника. Мы наблюдали 3 больных, у которых кровопотеря из желудочно-кишечного тракта первоначально объяснялась обнаруженной у них грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, однако в дальнейшем был выявлен рак толстой кишки.

Источником кровотечения из желудочно-кишечного тракта может быть **гиперплазия слизистой оболочки кишки**, связанная с нарушением функции анастомоза после перенесенной резекции части кишки.

Совместно с А. З. Цфасманом и Г. В. Дибихевой мы описывали в 1963 г. больную 16 лет, направленную к нам в клинику с диагнозом: ювенильный хлороз. У девушки в течение 4 лет определялась выраженная гипохромная анемия. В возрасте 6 лет она перенесла операцию по поводу кишечной непроходимости. Была произведена резекция 40 см тонкой кишки с наложением анастомоза бок в бок. С того времени болей в животе не было. При поступлении в клинику — содержание гемоглобина 56 г/л (5,6 г%), цветовой показатель 0,65, ретикулоцитов 6,5%, тромбоцитов $800 \cdot 10^9$ /л. Содержание железа сыворотки снижено. Больная лечилась препаратами железа с неполным и кратковременным эффектом. Учитывая этот факт, а также наличие ретикулоцитоза и гипертромбоцитоза, было заподозрено кровотечение из желудочно-кишечного тракта. При исследовании с ^{51}Cr было установлено, что больная теряет за сутки до 50 мл крови. При рентгенологическом исследовании желудка, ирригоскопии, осмотре толстой кишки на следующий день после рентгенологического исследования желудка патологии выявить не удалось. Однако при исследовании пассажа бария выявлена задержка бария в одном из

участков тонкой кишки на 5-м часе. Больная была оперирована. Удален конгломерат. Выше места анастомоза обнаружена расширенная тонкая кишка. Наложен анастомоз конец в конец. При гистологическом исследовании обнаружена гиперплазия с полипообразными изменениями слизистой оболочки выше анастомоза. После операции кровотечения из желудочно-кишечного тракта прекратились. Содержание гемоглобина после лечения препаратами железа полностью нормализовалось. Таким образом, у больной имелось нарушение функции анастомоза с гиперплазией слизистой оболочки и кровотечением.

Дивертикул Меккеля — врожденная аномалия, связанная с дефектом обратного развития желточного протока.

На первых неделях эмбрионального развития образуется желточный мешок, выполняющий трофическую и кровяную функцию. По мере развития зародыш отделяется от желтка туловищной складкой. Туловищная складка в виде кольца охватывает зародыш и, постепенно суживаясь, отшнуровывает его от желточного мешка. При образовании туловищной складки зародышевая энтодерма сворачивается в кишечную трубку, которая остается связанной с желточным мешком энтодермальным каналом. На 6—8-й неделе беременности в период, когда плод начинает питаться через сосуды плаценты матери, желточно-кишечный проток запустевает. К 3-му месяцу внутриутробной жизни у плода происходит полная атрофия остатков желточного протока. Иногда желточный проток, облитерируясь, рассасывается не полностью. Незаращение его в виде слепого мешка принято называть дивертикулом Меккеля. Дивертикул Меккеля встречается у 2—3% людей [Абрикосов А. И. (1957), Земляной А. Г., 1970].

Дивертикул Меккеля может локализоваться в различных участках тонкой кишки. Чаще всего он располагается в 10—50 см от слепой кишки, хотя иногда это расстояние может достигать 100—200 см. Дивертикулы Меккеля могут иметь различную форму (коническую, шаровидную, колбасовидную) и длину (от 0,5 до 20 см). Слизистая оболочка в дивертикуле Меккеля может быть обычной, характерной для данного отдела кишечника. Однако иногда слизистая оболочка дивертикула имеет тип строения слизистой оболочки желудка, при этом она может вырабатывать пепсин и соляную кислоту. Предполагается, что во время еды с началом секреции желудка начинается усиленная выработка желудочного сока в области дивертикула Меккеля и образуется пептическая язва дивертикула, которая может осложняться кровотечением, что встречается в 31%^{всех} дивертикулов Меккеля [Moses, 1970]. Чаще такие кровотечения наблюдаются у детей в первый год жизни и в юношеском возрасте. По данным А. Г. Земляного (1970), дивертикулы Меккеля встречаются у мальчиков почти в 2 раза чаще, чем у девочек, поэтому и кровотечения из дивертикула возникают чаще у лиц мужского пола. Эти кровотечения могут быть сильными, угрожающими жизни, но могут быть незначительными, приводящими к хронической постгеморрагической железодефицитной анемии.

При выявлении дивертикула у взрослых людей иногда ни в детстве, ни в юности никаких клинических проявлений болезни может не быть, так как кровотечение является не следствием наличия дивертикула, а следствием изъязвления в нем. Иногда бывают боли вокруг пупка, в правой половине живота или в правой подвздошной области. Однако нередко больные предъявляют лишь жалобы, связанные с анемией. При исследовании кала либо химически, либо при помощи ⁵¹Сг выявляется кровопотеря, источник которой иногда не удается установить ни при рентгенологическом, ни при эндоскопическом исследовании.

Больная П., 26 лет, была направлена в 1976 г. в клинику с диагнозом: хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия. Считает себя больной с 1969 г. Периодически отмечается падение гемоглобина до 50—60 г/л (5—6 г%). Несколько раз больная замечала у себя темный дегтеобразный стул, однако рентгенологически признаков патологии выявлено не было. За последнее время периодически отмечались боли в животе, усиливающиеся натощак, что заставило заподозрить постбульбарную, трудно выявляемую язву двенадцатиперстной кишки.

При поступлении в клинику Нг 70 г/л (7 г%), эр. $3,5 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,6, СОЭ 6 мм/ч, ретикулоц. 1,3%, тромбоц. 525.10%, л. 4,1.10%, п. 3%, с. 70%, э. 2%. б. 2%, лимф. 21%, мон. 2%. Анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, содержание железа сыворотки 5,8 мкмоль/л (32 мг%). При исследовании кровопотери при помощи ⁵¹Сг в первый день исследования кровопотери не установлено, однако во второй день в кале выявлено 70,4 мл крови, а в третий день — 138 мл. При фиброгастродуоденоскопии патологии не выявлено. При рентгенологическом исследовании толстой кишки, ректороманоскопии патологических изменений не установлено. Произведена лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости со стороны желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки патологии не обнаружено. На расстоянии 32 см от баугиниевой заслонки определяется двухкамерный дивертикул Меккеля с изъязвлением. Произведена резекция 22 см подвздошной кишки с дивертикулом в пределах здоровых тканей. Наложен анастомоз конец в конец. После лечения препаратами железа содержание гемоглобина стало нормальным. Рецидивов анемии не было.

Неспецифический язвенный колит — заболевание, характеризующееся хроническим воспалительным процессом в толстой кишке с развитием геморрагии и язв с гнойным содержимым. Для неспецифического язвенного колита характерна смена периодов обострений и ремиссий с последующими новыми иногда еще более тяжелыми обострениями. По данным Cello, Meyer (1978), болезнь сравнительно нередка — 64 случая на 100000 населения.

В настоящее время считают, что в патогенезе болезни имеют значение аутоиммунные механизмы [Левитан М. Х., 1979]. Описываются сочетания неспецифического язвенного колита с системной красной волчанкой. Иногда заболевание осложняется аутоиммунной гемолитической анемией.

Болезнь может начаться остро: внезапно повышается температура, появляются понос с выделением крови и гноя, тенезмы, сильные боли в животе, быстрая потеря массы тела. В других случаях заболевание начинается с небольших поносов, субфебрильной температуры, небольших болей в животе.

Выделение крови с калом — один из ранних и очень характерных симптомов неспецифического колита. Иногда в начале болезни бывает оформленный стул 2—3 раза в день. Однако кал при этом бывает пропитан алой кровью и слизью. В дальнейшем кал становится более водянистым, иногда по 5—10 раз в сутки и даже более. Для неспецифического язвенного колита характерны боли в животе различной интенсивности и различной локализации, признаки общей интоксикации. Характерно повышение температуры, при тяжелых формах до 39—40°C.

Эндоскопическое исследование выявляет в начальной фазе отек, гиперемии слизистой оболочки кишки, эрозии и петехии. Язв может не быть. При более длительном течении болезни на слизистой оболочке появляются слизисто-гнойные или гнойные тяжи, которые прикрывают язвы. Обнаруживаются язвы различных размеров, иногда сочетающиеся друг с другом. Слизистая оболочка кишки резко кровоточит. При очень длительном течении болезни образуются псевдополипы. Их появление указывает на тяжелое течение болезни.

К осложнениям неспецифического язвенного колита относят перфорацию, которая наблюдается у 2—6% больных. Иногда появляются стриктуры в результате образования рубцовой ткани или резко выраженной мышечной гипертрофии слизистой оболочки кишки. У 4—5% больных на фоне неспецифического язвенного колита развивается рак толстой кишки (И. Ф. Лорие).

Неспецифический язвенный колит протекает, как правило, с железодефицитной анемией. Для этой болезни характерен лейкоцитоз с выраженным нейтрофилезом и сдвигом до метамиелоцитов и миелоцитов. Количество теряемой крови при неспецифическом язвенном колите может быть очень большим (до 50 мл). Нам неоднократно приходилось видеть больных неспецифическим язвенным колитом, у которых железодефицитная анемия была основным симптомом.

Гематологическую картину при неспецифическом язвенном колите осложняет присоединение аутоиммунной гемолитической анемии. Как правило, аутоиммунный гемолиз у таких больных протекает с повышением уровня непрямого билирубина, хотя иногда этот уровень может быть близким к норме. Нередко отмечается увеличение размеров селезенки. Анемия при аутоиммунном гемолизе обычно нормохромная с высоким уровнем ретикулоцитов. Однако если аутоиммунный гемолиз возник уже на фоне имеющегося дефицита железа, аутоиммунная гемолитическая анемия протекает с гипохромией.

Больной Б., 38 лет, был направлен на кафедру гематологии ЦОЛИУв из НИИ проктологии МЗ СССР. Болен с 1969 г. неспецифическим язвенным колитом. Постоянные поносы — стул 5—6 раз в сутки, жидкий с примесью слизи и крови, субфебрильная температура, боли в животе. Больной постепенно анемизировался. В 1972 г. Hb 98 г/л (9,8 г%), цв. показатель 0,7; в 1974 г. — 87 г/л (8,7 г%) и 0,65 соответственно. В 1976 г. состояние больного значительно ухудшилось, появилась выраженная иктеричность склер, увеличились размеры селезенки. Билирубин — 56,4 мкмоль/л (3,3 мг%), из них 48,9 мкмоль/л (2,86 мг%) — за счет непрямого. Изменений со стороны проб, характеризующих функциональное состояние печени, не установлено.

Hb 45 г/л (4,5 г%), эр. $2,11 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,63, СОЭ 43 мм/ч, ретикулоц. 18,6%. Содержание железа сыворотки 5 мкмоль/л (28 мкг%).

При исследовании кровопотери по ^{51}Cr установлено, что больной каждые сутки терял с калом 15—26 мл крови. Это кровотечение из желудочно-кишечного тракта обусловило развитие железодефицитной анемии с низким цветовым показателем. Однако только железодефицитной анемией невозможно объяснить гипербилирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина, увеличение размеров селезенки. Была заподозрена аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинами, которая была подтверждена положительной прямой пробой Кумбса. На поверхности эритроцитов определялся иммуноглобулин класса G. После применения преднизолона в дозе 40 мг состояние больного значительно улучшилось. Содержание гемоглобина повысилось до 89 г/л (8,9 г%), а эритроцитов — до $4,23 \cdot 10^{12}$, цветовой показатель остался тот же — 0,63. Лечение энтеральными препаратами железа внутрь обостряло основное заболевание, в связи с чем был проведен курс лечения ектофером. Содержание гемоглобина нормализовалось. После отмены преднизолона у больного наступил рецидив аутоиммунной гемолитической анемии, которая вновь купировалась назначением преднизолона. В связи с тем что отмена препарата приводила к рецидиву болезни, решено было произвести спленэктомию — масса селезенки 800 г. После операции состояние больного значительно улучшилось. Аутоиммунный гемолиз не рецидивировал. Железодефицитная анемия повторялась, так как оставался понос с выделением крови.

У данного больного имели место два гематологических осложнения неспецифического язвенного колита: железодефицитная анемия, связанная с кровопотерей из желудочно-кишечного тракта, и реже встречающаяся аутоиммунная гемолитическая анемия.

Регионарный илеит (болезнь Крона) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки или терминального отдела тонкой кишки; чаще встречается у молодых людей (второе или третье десятилетие) и нередко осложняется стенозированием участка кишки, иногда перфорацией, образованием свищей.

Этиология болезни до настоящего времени неизвестна. Определенное значение придается наследственному предрасположению. Описаны семейные случаи болезни Крона. Однако чаще всего заболевание возникает спорадически. При болезни Крона обнаруживаются гранулематозные изменения, и это дало основание предполагать, что в основе болезни лежит бактериальная или вирусная инфекция. Описаны случаи передачи болезни Крона от животных.

Mitchell с соавт. (1976) сообщили о том, что гомогенат ткани пораженной кишки, пропущенный через фильтр с малым диаметром пор, вызывает образование гранул у мышей. Гранулемы не образуются после автоклавирования материала или после воздействия на него ионизирующей радиации. Однако нельзя исключить, что болезнь Крона полиэтиологична и что особенностью болезни является своеобразная реакция организма на микробный, вирусный или какой-либо другой, например эндогенный, фактор.

Имеются определенные изменения иммунных реакций при болезни Крона: у ряда больных были обнаружены лимфоцитотоксические антитела [Korsmeyer et al., 1974]. Stobo и соавт. (1976), изучавшие *in vitro* действие лимфоцитов на эпителиальные клетки изологичной и аутологичной кишки, установили, что клетки, не обладающие свойствами ни Т-, ни В-лимфоцитов, обладают выраженным цитотоксическим действием. Речь идет скорее всего об антителозависимой цитотоксичности, осуществляемой К-лимфоцитами.

По данным Cello и Meyer (1978), болезнь Крона в 28% случаев поражает терминальный отдел подвздошной кишки, в 41%, кроме подвздошной кишки, поражается правый отдел толстой кишки, в 27% — поражается лишь толстая кишка без подвздошной и в 4% случаев бывает локализация процесса в аноректальном отделе.

Морфологически для болезни Крона характерно трансмуральное воспаление. Слизистая оболочка кишки при этом поражается вторично. Иногда наблюдаются признаки расширения кишки, но чаще обнаруживается стенозирование и резкое сужение просвета кишки. Микроскопически выявляется образование гранулемы и лимфоидная инфильтрация в различных слоях кишки [Левитан М. Х. и др., 1974].

Болезнь Крона наблюдается у 28 человек на 1000000 населения. Течение болезни чаще хроническое, медленно прогрессирующее. Характерна постоянная или почти постоянная субфебрильная температура. Периодически возможны подъемы до более высоких цифр. Часто наблюдается понос, однако иногда поносы сменяются запорами. Явная кровопотеря с калом наблюдается редко. Больные часто жалуются на боли в животе, особенно в правой подвздошной области. Иногда бывают приступы сильных болей в животе.

У 10% больных, страдающих болезнью Крона, по данным Cello, Meyer (1978), пальпируется селезенка, иногда отмечается картина полиартрита, может быть узловатая эритема, стоматит. Тяжелые случаи болезни Крона осложняются образованием свищей в правой подвздошной области.

Железодефицитная анемия при болезни Крона во всех случаях постгеморрагическая. Она связана с кровопотерей, которая может быть выявлена с помощью $^{51}\text{Сг}$. Больные, страдающие болезнью Крона, попадают в гематологическую и терапевтическую клинику с диагнозом: железодефицитная анемия неясной природы, а иногда с подозрением на лимфогранулематоз или периодическую болезнь.

Больной К., 15 лет, поступил в гематологическое отделение с подозрением на лимфогранулематоз с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, периодические повышения температуры. Считает себя больным в течение года, когда стала повышаться температура. Обычно у больного субфебрилитет, однако периодически 1—2 раза в месяц наблюдаются подскоки температуры до 38,5—39,5°C. Часто отмечаются боли в области пупка. Имеется склонность к запорам, но периодически бывают поносы. Видимой невооруженным глазом крови в кале не бывает. Больному ставили различные диагнозы, от которых в дальнейшем отказывались (туберкулез, ревматизм, брюшной тиф, инфекционно-аллергический миокардит).

Больной высокого роста, пониженного питания. Лимфатические узлы и селезенка не увеличены. Печень не пальпируется. Пальпация живота, особенно справа в подвздошной области, болезненна. Hb 120 г/л (12 г%), эр. $5,2 \cdot 10^{12}$, цв. показатель 0,69, ретикулоц. 3,2%, тромбоц. $800 \cdot 10^9$ /л, л. $4,6 \cdot 10^9$ (4600), п. 6%; с. 59%, э. 4%, лимф. 22%, мои. 9%. Железо сыворотки — 10 мкмоль/л (56 мкг%). Фибриноген 3,55 г/л (355 мг%), содержание γ -глобулина 17%. Сиаловая проба 310 ед., С-реактивный белок+++.

Учитывая низкий цветовой показатель и низкое содержание сывороточного железа, а также повышенное число тромбоцитов, несмотря на удовлетворительный уровень гемоглобина, заподозрена кровопотеря из желудочно-кишечного тракта. Реакция Вебера на скрытую кровь отрицательная, реакция Грегерсена 1 раз отрицательная, а 2 раза слабоположительная. При исследовании кровопотери из желудочно-кишечного тракта при помощи $^{51}\text{Сг}$ установлено, что больной теряет значительное количество крови: 3,4—0,9—53,6—43,2—18,1 мл. При фиброгастродуоденоскопии патологических изменений не установлено. При ирригоскопии источник кровотечения выявить не удалось. Был заподозрен терминальный илеит, который был подтвержден при колоноскопическом исследовании.

В отличие от неспецифического язвенного колита, при котором основным методом, подтверждающим диагноз, является эндоскопическое исследование, при болезни Крона чаще всего диагноз ставят при рентгенологическом исследовании, так как первично поражаются глубокие слои кишечной стенки, а слизистая оболочка вовлекается вторично. Рентгенологически обычно выявляются участки сужения кишки.

Таким образом, думать о болезни Крона следует в тех случаях умеренной гипохромной анемии, когда имеются признаки неясного воспаления, повышение температуры, боли в животе, поносы и выявляется кровопотеря из желудочно-кишечного тракта. При этом, конечно, должна быть исключена опухоль кишки.

Одной из причин кровотечений из желудочно-кишечного тракта является **дивертикулез толстой кишки**, т. е. наличие множественных дивертикулов в различных отделах толстой кишки. Большинство ди-

вертикулов толстой кишки представляет собой грыжеподобное выпячивание слизистой оболочки и подслизистого слоя между волокнами циркулярных мышц толстой кишки [Газетов Б. Г., Балаболкин М. И., 1977].

Дивертикулез толстой кишки — широко распространенное заболевание; наиболее часто оно выявляется в экономически развитых странах. У европейцев встречается в 38—44 раза чаще, чем у китайцев, малайцев, индийцев. Заболевание встречается в различных возрастных группах, но чаще всего после 50 лет.

В последние 10—15 лет установлено, что в проявлении болезни имеют значение как врожденные, так и приобретенные факторы. Кишечная стенка имеет ряд «слабых точек» — это участки перфорации кишечной стенки сосудами; именно в этих участках и образуются дивертикулы. Их образованию способствует врожденная неполноценность мышечных и других структур кишечной стенки. Из приобретенных факторов, способствующих развитию кишечного дивертикулеза, имеет значение внутрикишечная гипертензия, однако механизмы регуляции внутрикишечного давления пока не полностью ясны. Согласно гипотезе Пайнтера главным фактором, участвующим в регуляции внутрикишечного давления, является повышение давления в сигмовидной кишке. Функциональные нарушения сигмовидной кишки связывают с употреблением в пищу большого количества рафинированных углеводов, к которым относится сахар и белая мука. При употреблении большого количества пищи без шлаков развивается гипертрофия мышц, повышается внутрикишечное давление. В экспериментах на кроликах [Hodgson, 1974] было показано, что вскармливание животных бесшлаковой диетой (белый хлеб, сливочное масло, молоко, сахар) приводило к развитию запора, повышению внутрикишечного давления и образованию дивертикулов через 4 мес после начала эксперимента.

Основными осложнениями дивертикулеза толстой кишки являются дивертикулит, перфорация дивертикула, свищи толстой кишки, непроходимость кишечника и кровотечение. Предполагается, что причина кровотечений из дивертикула — чаще всего не воспаление дивертикула, а травмирование его стенки. Множественные дивертикулы не так редко осложняются кровотечениями. Особенно выраженными эти кровотечения бывают у лиц, у которых сосуды поражены атеросклерозом. Мы наблюдали несколько случаев желудочных кровотечений при множественном дивертикулезе.

Больной В., 75 лет, наблюдался кафедрой по поводу большой аденокарциномы толстой кишки. Эта опухоль не только вызывала у больного тяжелые кишечные кровотечения, которые приводили к выраженной анемизации, но и способствовала нарушению кишечной проходимости. Больному было произведено радикальное удаление рака с наложением противоестественного заднего прохода. Для профилактики легочной эмболии было начато лечение малыми дозами гепарина. На 3-й день после операции резко удлинилось время свертывания крови и началось сильное кровотечение из *anus preternaturalis*. После применения протаминсульфата время свертывания нормализовалось, кровотечение уменьшилось, однако на следующий день и в дальнейшем в течение 3 нед продолжалось сильное кишечное кровотечение, причем время свертывания крови удлинялось. Содержание тромбоцитов и фибриногена было нормальным, никаких признаков ДВС у больного не было. До этого эпизода признаков общей кровоточивости не отмечалось. При колоноскопическом исследовании выявлены множественные дивертикулы толстой кишки с множественными изъязвлениями. Вероятно, в патогенезе изъязвлений в дивертикулах имела значение длительная частичная кишечная непроходимость. Удлинение времени свертывания связано с повышенным потреблением VIII и IX факторов свертывания для остановки массивного кровотечения. Степень кровотечений уменьшилась после назначения криопреципитата (концентрированный VIII фактор) и концентрата IX фактора, а также применения е-аминокапроновой кислоты. В дальнейшем продолжались небольшие кровопотери из кишечника. Только после длительного применения взвеси сульфата бария, рекомендуемого для лечения дивертикулеза толстой кишки, осложненного кишечными кровотечениями [Газетов Б. М., 1976], у больного уменьшилась интенсивность кровопотери.

Железодефицитная анемия — наиболее характерный признак **анкилостомидоза**, так как анкилостомы — гематофаги. Они питаются кровью хозяина.

Возбудители анкилостомидоза — круглые черви двух видов семейства *Ancylostomatidae* — *Ancylostoma duodenale* Dubini и *Necator americanus* Stiles. Оба паразита имеют сходное строение.

Источник инвазии — человек, у которого взрослые гельминты паразитируют в проксимальном отделе тонкой кишки, где самки откладывают яйца. Яйца глистов выделяются с фекалиями и далее развиваются в почве. Из яиц выходят личинки, которые через 7—15 дней достигают инвазионного состояния. Созревание возможно при температуре 14—16°C. Оптимальная температура 24°C. Созреванию благоприятствует влага. Заражение паразитами возможно через неповрежденную кожу стоп. Это особенно характерно для *Necator americanus*. Кроме того, заражение наступает пероральным путем главным образом при употреблении в пищу немых овощей. При заражении через неповрежденную кожу паразит сначала мигрирует в легкие, затем попадает в рот, заглатывается и проникает в тонкую кишку — сначала в глубь кишки, а затем в просвет. При пероральном пути паразиты не мигрируют по организму, проникают в стенку кишки, а затем через 3—4 дня возвращаются в просвет. Взрослые особи анкилостомы живут 5—6 лет.

Анкилостомы питаются кровью. Они на короткий срок (на 2—3 мин) прикрепляются к стенке кишки, а затем меняют место прикрепления. Потеря крови на одну анкилостому составляет 0,3 мл крови в сутки.

Имеются противоречивые данные о кровоточивости из желудочно-кишечного тракта при инвазии власоголовом (*Trichiuris trichiura*). Так, Layrisse с соавт. (1967) с помощью радиоактивного хрома выявили кровопотерю у больных с инвазией власоголова. Однако ни в одном из проводившихся после этого исследованиях не удалось

выявить кровопотерю. Нормальным у большинства лиц с инвазией оказалось содержание железа сыворотки и общей железосвязывающей способности [Latere et al., 1974; Greenberg, Cline, 1979].

Анкилостомидозы наиболее распространены в тех районах теплого и жаркого климата, где имеется значительное фекальное загрязнение внешней среды и где для удобрения почвы пользуются необезвреженными нечистотами: в ряде стран Африки, Южной Америки, в Индии, Индонезии, на Новой Зеландии и на Севере Австралии.

В Советском Союзе анкилостомидозы встречаются в Азербайджане, Грузии, в некоторых районах Туркмении. По данным Г. З. Таривердиева, в Азербайджанской ССР наибольшее количество случаев анкилостомидоза зарегистрировано на юге республики — в Астаринском, Ленкоранском районах, а также в районах, прилегающих к большому Кавказу (Белоканский, Закатальский, Куткашенский).

Из клинических признаков, характерных для анкилостомидоза, следует отметить дерматит с сильным зудом на месте проникновения паразита через кожу. Бывает локальный отек ткани. Для миграционной стадии характерно поражение легких в виде бронхитов, эозинофильных инфильтратов. Эта фаза инвазии сопровождается эозинофилией. Анемии в этот период обычно не бывает. Этот период продолжается 2—3 нед.

В период, когда паразиты локализируются в двенадцатиперстной и тонкой кишке, появляются боли в эпигастриальной области, тошнота, рвота, иногда поносы. Именно в этот период начинает развиваться постгеморрагическая анемия, связанная не только с тем, что паразит выпивает определенное количество крови, но и с продолжающейся потерей крови из кишечника. Теряется не только железо, но и определенное количество белка, что приводит к некоторой гипопротейемии [Эфендиева Л. А., 1959]. При длительно продолжающемся анкилостомидозе выявляются все признаки хронической железодефицитной анемии. Нам приходилось наблюдать снижение содержания гемоглобина у больной анкилостомидозом до 41 г/л (4,1 г%) с цветовым показателем 0,45.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ И ГЕМОСИДЕРИНУРИЕЙ

Железодефицитная анемия может развиваться у больных с гемолитическими анемиями, протекающими с выраженным внутрисосудистым гемолизом. В норме с мочой выделяется не более 0,2 мг железа за сутки. При наличии выраженного внутрисосудистого гемолиза в плазме увеличивается количество свободного гемоглобина, который связывается с гаптоглобином. При распаде гемоглобина отделяется гем, который связывается с альбумином, образуя метгемальбумин. Кроме того, гем соединяется с белком гемопексином.

В тех случаях, когда количество гемоглобина плазмы превышает способность связывания гемоглобина, начинается гемоглобинурия. При прохождении через канальцы почек выделяемый гемоглобин частично разрушается, откладывается в эпителии канальцев. При слущивании эпителия канальцев с мочой железо выделяется в виде гемосидерина, входящего в этот эпителий.

Выраженный внутрисосудистый гемолиз наблюдается при болезни Маркиафавы — Микели (пароксизмальной ночной гемоглобинурии) и при гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии.

Болезнь Маркиафавы — Микели — редкая форма гемолитической анемии. Она обусловлена наличием патологического клона клеток. Скорее всего речь идет о соматической мутации. Патологические изменения при болезни Маркиафавы — Микели касаются как красного ростка, так и нейтрофилов, тромбоцитов. Для этой болезни характерно появление эритроцитов с повышенной чувствительностью к комплементу. Количество таких эритроцитов у больных бывает разное — от 8 до 70%. Остальные эритроциты ничем не отличаются от нормальных. Патологические эритроциты при болезни Маркиафавы — Микели живут очень небольшой срок и разрушаются часто на стадии ретикулоцита. В мембране этих эритроцитов имеется своеобразный дефект, касающийся как структуры липидов, так и, по всей вероятности, белка [Идельсон Л. И. и др., 1975]. В результате повышенного внутрисосудистого распада эритроцитов в периферическую кровь освобождаются в значительном количестве факторы, участвующие в свертывании крови. Наличие этих факторов, а также присутствие в крови обломков эритроцитов приводят к развитию тромботических осложнений, характерных для этой болезни. Повышенная чувствительность оболочки клеток к воздействию комплемента выявляется либо пробой Хема, либо более чувствительной сахарозной пробой. Обе эти пробы основаны на том, что при болезни Маркиафавы — Микели имеются неполноценные эритроциты, которые разрушаются в пробирке в слабкокислой среде в присутствии свежего комплемента. Раствор сахарозы с низкой ионной силой способствует концентрированию комплемента вокруг эритроцитов.

Гемолизиновая форма аутоиммунной гемолитической анемии характеризуется наличием своеобразных антител — гемолизинов, которые оседают на нормальные, а не дефектные по своей природе эритроциты и под влиянием комплемента нарушают целостность мембраны. Создается ситуация, очень близкая к болезни Маркиафавы — Микели, но отличающаяся от нее патогенетически. При болезни Маркиафавы — Микели с самого

начала продуцируются патологические клетки, при гемолизинных гемолитических анемиях клетки повреждаются на периферии антителами.

Клиническая картина близка к болезни Маркиафавы — Микели. При обеих формах периодически наблюдается гемоглинурия, имеется почти постоянная гемосидеринурия, часто появляются боли в животе, связанные с наличием тромботических осложнений, тромбозы. Гемолизинная форма аутоиммунной гемолитической анемии отличается от болезни Маркиафавы — Микели тем, что при наличии гемолизина сыворотка больного обуславливает положительную сахарозную пробу с эритроцитами донора, т. е. антитела — гемолизина сыворотки оседают на донорские эритроциты и в сахарной среде вызывают их гемолиз. Отличаются также эти болезни друг от друга разницей в ответе на лечение преднизолоном. Преднизолон чаще всего эффективен при гемолизинной форме аутоиммунной гемолитической анемии и неэффективен при болезни Маркиафавы — Микели.

Железодефицитная анемия при болезни Маркиафавы — Микели и при гемолизинной форме аутоиммунной гемолитической анемии обусловлена большой постоянной потерей железа с мочой. При обеих формах болезни с мочой выделяется за сутки от 1 до 16 мг железа [van der Weyden, Firkin, 1972]. По данным Hal-pern с соавт. (1971), исследовавших выделение железа с мочой при болезни Маркиафавы — Микели после внутривенного введения меченого изотопами хлорного железа, за сутки выделяется от 6 до 22,9 мг железа, при этом в осадке определяется от 4,7 до 14,1 мг, остальное количество железа растворено в моче. В отсутствие выраженной гемоглинурии в среднем за сутки при болезни Маркиафавы — Микели теряется около 4 мг железа, т. е. 120 мг за месяц, или 1,4 г за год. Такая потеря железа приводит через 6—12 мес к появлению гипохромии эритроцитов. Гемолитическая анемия, протекающая вначале с нормохромией эритроцитов, характеризуется изменением морфологии эритроцитов — появляется гипохромия.

Под нашим наблюдением было более 100 больных болезнью Маркиафавы — Микели. Содержание железа сыворотки было снижено у 62%. В начале болезни нередко выявляется угнетение кроветворения. Это приводит к ограничению эритропоэза и накоплению в

организме избытка железа. Гемоглинурия наблюдается лишь в тех случаях, когда количество патологических клеток достигает такой величины, что количество гемоглобина плазмы превышает количество белка — гаптоглобина. Для появления значительного количества гемосидерина в моче плазма должна содержать определенное количество свободного гемоглобина, не связанного с гаптоглобином. Поэтому дефицит железа развивается при болезни Маркиафавы — Микели лишь тогда, когда степень потери железа с мочой превышает степень его накопления.

При гемолизинных формах аутоиммунной гемолитической анемии нет патологического клона, а распад эритроцитов определяется количеством антител. Под нашим наблюдением находилось 18 больных гемолизинной формой аутоиммунной гемолитической анемии.

При широко распространенной форме аутоиммунной гемолитической анемии, связанной с неполными тепловыми агглютинами, содержание железа нормальное. По нашим данным, при агглютининовой форме содержание железа сыворотки в среднем выше, чем при гемолизинной форме. Дефицит железа при гемолизинной форме аутоиммунной гемолитической анемии остается иногда и после спленэктомии, когда общее состояние больных улучшается и степень разрушения эритроцитов становится меньше.

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДОНОРОВ

Известно, что изъятие средних доз крови (400—500 мл) приводит к падению содержания гемоглобина на 3,5—14 г/л (0,35—1,4 г%). Содержание гемоглобина максимально снижается на 5-й день, а затем медленно нарастает, приходя к исходным цифрам к 30-му дню. Содержание эритроцитов снижается иногда к 5-му дню до $1 \cdot 10^{12}/л$, но к 15—30-му дню оно обычно нормализуется [Багдасаров А. А., 1931, 1933].

Хотя непосредственного развития анемии от кровосдачи не происходит, следует учитывать, что каждая кровосдача сопровождается потерей из организма 200 или 250 мг железа, т. е. 5—6% всего железа, содержащегося в организме.

В ряде работ показано, что анемия у мужчин-доноров развивается сравнительно редко — от 0,14 до 0,8%, а у женщин-доноров — значительно чаще — от 1,7 до 17,4% [Erick, 1970 и др.].

Скрытый дефицит железа у доноров наблюдается чаще, чем железодефицитная анемия. По данным В.Н. Петрова (1975), у доноров-женщин имеется статистически достоверное снижение содержания сывороточного железа, повышение железосвязывающей способности сыворотки, снижение процента насыщения трансферрина по сравнению с контрольной группой. Особенно часто снижалось содержание железа сыворотки и повышалась железосвязывающая способность у женщин — многолетних доноров, систематически сдающих кровь.

По данным Ю. Г. Митерева с соавт. (1980), у доноров со стажем более года почти закономерно выявляется скрытый дефицит железа, который становится более выраженным по мере увеличения донорского стажа. Авторы считают, что у доноров следует периодически определять содержание железа и железосвязывающую способность для своевременного обнаружения дефицита железа и назначения терапии.

Ollson (1972) установил, что запасы железа у мужчин, не сдававших кровь, в среднем составляют 750 мг, а у мужчин, постоянно сдававших кровь, намного меньше — 110 мг.

По данным Stanberg и соавт. (1978), содержание ферритина сыворотки значительно снижается у доноров, которые сдавали кровь более 9 раз. В среднем у мужчин, не сдававших кровь, содержание ферритина сыворотки составляет 50 нг/мл, у женщин 24,5 нг/мл. У мужчин, сдававших кровь 9—11 раз, содержание ферритина в среднем 15 нг/мл, у женщин — 11,5 нг/мл.

Finch (1970) установил, что для восстановления нормального содержания железа у женщин-доноров требуется от 3 до 6 мес, если они в период после кровосдачи не получают препаратов железа. По данным Heinrich (1970), дефицит железа у доноров-мужчин, не получавших железа, развивается через год, если донор сдает ежемесячно по 190 мл крови.

Birgagarg с соавт. (1978), используя ферритиновый метод для оценки запасов железа у доноров, показали, что если донор-мужчина сдает каждые 10 нед по 450 мл крови, дефицит железа у него может развиться после шестой кровосдачи.

Все авторы делают вывод о необходимости возмещения железа, которое было потеряно при кровосдаче. Необходима профилактика дефицита железа у доноров, постоянно сдающих кровь, особенно у женщин.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

У детей, как и у взрослых, существует две формы дефицита железа — железодефицитная анемия и латентный дефицит железа. Под последним принято понимать изолированный тканевый дефицит железа без анемии. Критериями латентного дефицита являются сывороточное железо ниже 0,14 мкмоль/л (80 мкг%), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки до 63 мкмоль/л (350 мкг%) и выше, латентной железосвязывающей способности сыворотки выше 47 мкмоль/л (260 мкг%), снижение коэффициента насыщения трансферрина ниже 17% при гемоглобине не ниже 116 г/л (11 г%) у детей до 6 лет и не ниже 120 г/л (12 г%) у детей старше 6 лет. Если приведенные показатели сывороточного обмена железа сочетаются с более низкими значениями гемоглобина, диагностируется железодефицитная анемия.

Частота железодефицитной анемии у детей различных возрастных групп колеблется в очень широких пределах — от 3 до 65% (Bergman et al., 1978). В США она выявляется у 12% Детей первых 6 лет жизни с максимальной частотой (16%) в возрасте от 7/2 до 2 лет [Owen et al., 1971; Haddy et al., 1974]. При этом тяжелые и среднетяжелые формы анемии, т. е. при гемоглобине ниже 90 г/л (9 г%), выявляются у 5% детей. У негритянских детей железодефицитная анемия обнаруживается значительно чаще [Cutelius, 1969]. По данным Palitzch (1976), эта болезнь в ФРГ обнаруживается у 12% детей в возрасте от 6 мес до 2 лет и у 7% — в возрасте от 3 до 14 лет. С аналогичной частотой (у 10% детей) она выявляется и в Польше [Guzikowska, 1979]. Интересно отметить, что в Индонезии у детей в возрасте 6 мес — 12 лет железодефицитная анемия обнаруживается приблизительно с такой же частотой (9,8%). В Индонезии наиболее высока (12,8%) частота заболевания у детей первых 2 лет жизни. Далее с возрастом частота анемии уменьшается до 10,7% у детей 2—3 лет и до 7,6% у детей 7—12 лет [Untario et al., 1978]. Более высокой оказалась заболеваемость анемией в Индии и Израиле, особенно у детей первого года жизни — соответственно 76 и 72% [Manchanda et al., 1965; Levy et al., 1970].

Согласно нашим данным распространенность железодефицитной анемии в общей популяции детей в возрасте от 1 года до 14 лет составляет 8,2%. Наиболее высокой она оказалась у детей первых 3 лет жизни (14,5%), наиболее низкой — в возрасте 7—11 лет (6%) и 12—14 лет (5%). Между тем в отечественной литературе последних лет приводятся более высокие показатели частоты железодефицитной анемии у детей — 24% [С. М. Чумаченко, 1977], 27,2% [Д. К. Кудаяров, 1977]. 39,6% [В. П. Бисярина, Л. М. Казакова, 1979], 73,3% [П. С. Гусейнова, 1979], 41,5% [Землякова Э. И., 1977]. Очевидно, это связано с тем, что в число изучаемых входили и дети первого года, среди которых распространенность анемии выше. Но важное значение имеет и метод определения гемоглобина. Подавляющее большинство отечественных авторов определяли гемоглобин только визуальным методом (по Сали), который не является стандартным и обычно дает более низкие показатели гемоглобина (по нашим данным, в среднем на 15 г/л ниже по сравнению с гемиглобинцианидным методом).

Эпидемиология латентного дефицита железа у детей изучена на небольших контингентах, ограниченных отдельными возрастными группами [Зангиева Т. Д., 1971; Шведунова Л. Д., 1974; Owen et al., 1971]. Исключением является работа Palitzch (1976), который исследовал 2000 детей и выявил дефицит у 30% из них в возрасте от 6 мес до 2 лет и у 17% — в возрасте от 3 до 17 лет.

Мы, используя метод бесповторного случайного отбора, исследовали 2004 детей в возрасте от 1 года до 14 лет и выявили латентный дефицит железа у 485 детей (24,2%). Наиболее часто он обнаруживается у детей первых 3 лет жизни (37,7%), понижаясь с возрастом: в 7—11 лет — 20%. 12—14 лет — 17,5% [Бабаш Г. В., Малаховский Ю. Е. и др., 1980]. Среди мальчиков и девочек латентный дефицит железа выявлялся нами приблизительно с одинаковой частотой. Аналогичные данные по распространенности латентного дефицита железа у детей

различных возрастов, включая пубертатный период, приводят и другие авторы [Wijn, Pikaar, 1970; Haddy et al., 1974; Palizch, 1976; Heilmann, 1977].

При сопоставлении среднепопуляционных показателей частоты латентного дефицита железа и железодефицитной анемии установлено, что латентная сидеропения у детей во всех возрастных группах встречается в 2,5—3 раза чаще, чем анемия. Аналогичные соотношения выявлены и у взрослых [Петров В. П., Щерба М. М., 1975; Adam, 1976; Ganzoni, 1977].

Таким образом, согласно нашим данным, распространенность дефицита железа у детей в целом составляет 32,4%. При этом гипосидерозом страдает половина детей в возрасте от 1 года до 3 лет, 1/3 детей — в возрасте от 3 до 7 лет и 1/4 школьников.

Выяснение ведущей причины гипосидероза — наиболее сложный и трудный аспект диагностики дефицита железа. У детей, особенно первых 2 лет жизни, важную роль в этиологии дефицита железа играют недостаточное поступление железа с пищей и повышенное его потребление. Доминирующая роль алиментарного фактора обусловлена как низким содержанием железа в диете, так и напряженностью баланса железа в этом возрасте [Walters, 1974; Weipple, 1976]. У детей раннего возраста в отличие от взрослых баланс железа положителен: экзогенное железо должно не только восполнить потери микроэлемента (0,07—0,15 мг/сут), но и обеспечить потребности роста (в среднем 0,5 мг/кг/сут). Доношенный новорожденный имеет гемоглобин, равный 200 г/л (20 г%), и к году устраивает массу тела. При этом уровень гемоглобина не должен быть ниже 110 г/л (11 г%). Это возможно при условии дополнительной абсорбции не менее 170—200 мг железа в течение года, что сопровождается почти удвоением его запасов (с 250 до 450 мг) к концу 2-го года жизни. Бесспорно, в этих условиях уровень гемоглобина не может быть оптимальным без достаточного поступления железа. В противоположность потребностям взрослых, которые должны получать 5 мг экзогенного железа на 1000 ккал, или 0,002—0,003 мг/кг/сут, ребенок на 1—2-м году жизни нуждается в 8 мг на 1000 ккал, или 0,7 мг/кг/сут [Weipple, 1976]. Между тем в пищевом рационе грудного ребенка, находящегося на естественном вскармливании со своевременными коррекциями, содержится не более 5 мг железа на 1000 ккал.

Недостаточное содержание железа в пище у детей при молочном, мучном или молочно-вегетарианском рационе регистрируется с одинаковой частотой как в развивающихся, так и в высокоразвитых странах [Lovric, 1975; Heinrich et al., 1979]. У части детей алиментарный дефицит железа обусловлен или сочетается с нарушениями его абсорбции [Nesselman, Hulter, 1978]. В последние годы сообщается и о возможности генетически детерминированной недостаточности абсорбции железа [Bannerman, 1979]. Согласно нашим данным нерациональное питание в виде преобладания в рационе молочных и мучных блюд, нерегулярное употребление мяса и вегетарианство — наиболее вероятные причины дефицита железа у 63—85% детей во всех возрастных группах. В частности, каждый четвертый ребенок с латентным дефицитом железа (24,4%) является вегетарианцем.

Существенную причинную роль у детей играют повышенные потребности в железе в связи с ускоренными темпами роста, превышающими физиологические (ежемесячная прибавка массы тела свыше 800 г).

Наиболее уязвимы в этом плане недоношенные и крупновесные дети, близнецы, дети второго полугодия и второго года жизни, а также находящиеся в пубертатном периоде [Verloop, 1970; Woodruff, 1977]. По нашим данным, повышенные темпы роста сочетались с алиментарным дефицитом железа у 7—13% детей и кровопотерями у 3—11%. У 4,5—7% других детей темпы роста, превышающие физиологические, были единственной причиной гипосидероза.

По мнению ряда авторов, у значительной части детей раннего возраста дефицит железа связан с его антенатальной недостаточностью [Афонина А. Г., 1966; Бисярина В. П., Казакова Л. М., 1979; Singia et al., 1978]. О более частом развитии анемии у детей, родившихся от матерей с сидеропенией, пишут и другие авторы [Метревели Э. Г., 1977; Levy et al., 1970].

В ряде исследований последних лет подчеркивается, что недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде предрасполагает к развитию сидеропении и анемии не только в раннем детстве, но и в более поздние периоды жизни, а также у взрослых [Кардаш Б. Е., 1970; Тиганова И. С. и др., 1977]. Т. С. Дадашева (1970), исследовавшая 277 детей с железодефицитной анемией, пришла к выводу, что врожденный гипосидероз сохраняет свое этиологическое значение в любом возрасте.

Однако, несмотря на то что развитие гипосидероза во время беременности — явление почти закономерное, бесспорных доказательств влияния сидеропении беременной на уровень запасов железа у плода и новорожденного не найдено, а сам факт существования врожденного дефицита железа окончательно не установлен.

Как известно, плод получает железо от матери на протяжении всей беременности, но особенно интенсивно (до 40%) — в последнем триместре. Материнское железо после временного депонирования его в виде гемового и негемового связывается в плаценте трансферрином плода и транспортируется в его ткани, сосредотачиваясь в основном в печени в виде ферритина. Этот транспорт железа плоду является активным процессом, идущим против градиента концентрации в пользу плода без обратной передачи. Исследованиями Pritchard и соавт. (1969) установлено, что радиоактивное железо через 40 мин после введения в кровотоки беременной появ-

ляется в сосудистом русле плода, а спустя 6 ч откладывается в его тканях. Интенсивность передачи железа плоду нарастает по мере увеличения его массы тела и возраста, т. е. степень гипосидероза у новорожденного прямо пропорциональна дефициту массы тела и степени его недоношенности [Singia et al., 1978]. С этим связана и кинетика сывороточного железа, уровень которого у плода на V — VI месяце беременности ниже материнского, а затем постепенно повышается и в последние 2 мес беременности превышает его содержание у матери [Lanzkowsky, 1976]. Установлена высокая корреляция между содержанием сывороточного железа и уровнем ферритина. Последний у новорожденного также всегда выше, чем у матери [Fenton et al., 1977].

Положительный баланс железа у плода обеспечивается рядом механизмов, регулируемых прежде всего плацентой [Lanzkowsky, 1976]. По существу плацента, являясь клеточным барьером между циркуляцией матери и плода, выполняет роль насосной системы. Более того, выяснилось, что абсорбция железа у беременной регулируется плацентой, а не запасами микроэлемента в тканях и его уровнем в крови [Batley et al., 1977]. Совершенные транспортные механизмы плаценты обеспечивают плод достаточным количеством железа даже при его дефиците у матери [Pritchard, Scott, 1970]. Не менее важно и то, что плацента захватывает железо более интенсивно, чем костный мозг беременной, а также обладает способностью синтезировать железо из материнского гемоглобина [Fielding, 1969].

Положительный баланс железа в известной мере обеспечивается и некоторыми особенностями его метаболизма у плода. Из них заслуживает внимания более высокая способность фетального трансферрина насыщаться железом. В итоге коэффициент насыщения трансферрина у плода не снижается менее 15%, т. е. уровня, при котором нарушается синтез гемоглобина [Lanzkowsky, 1976; Matoth, Zaizov, 1977]. Сохранение запасов железа у плода обеспечивается и замедленным расходом ферритина в связи с низкой активностью фермента ксантинооксидазы [Lanzkowsky, 1976].

Названные механизмы трансплацентарной передачи железа, как правило, обеспечивают плод стабильным и адекватным количеством железа на 1 кг массы тела. Однако при чрезмерно повышенных потребностях в железе беременной (глубокая гипоксия, массивные кровопотери, гемолиз, нередко повреждающий плаценту) передача железа плоду может уменьшаться [Matoch, Zaizov, 1977].

С совершенством механизмов трансплацентарной передачи железа связана и однозначность константы его содержания (70—75 мг/кг) у доношенного и недоношенного новорожденного. По существу у недоношенных выявляется лишь абсолютный дефицит железа при нормальном содержании его на 1 кг массы тела. Ведущими причинами дефицита железа у недоношенных являются интенсивный прирост массы тела, последующее быстрое истощение низких антенатальных запасов железа (в конце 2-го месяца жизни) при худшей обеспеченности их экзогенным железом (преимущественно искусственное вскармливание, более высокая заболеваемость, сниженная абсорбционная способность кишечника). Между тем недоношенные и дети, родившиеся от многоплодной беременности, напротив, нуждаются в дополнительной абсорбции 100—150 мг железа, поскольку почти все они уже в 6—8-месячном возрасте по своему физическому развитию соответствуют развитию доношенного ребенка. Именно с отсутствием этой дополнительной абсорбции железа связано почти закономерное развитие железодефицитной анемии или латентного дефицита железа у детей первых 2 лет жизни, родившихся недоношенными и от многоплодной беременности.

Однако эти данные не свидетельствуют о том, что недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде, свойственное недоношенным, повышает вероятность развития дефицита железа у детей старше 2 лет и тем более у взрослых [Ros et al., 1975;

Lanzkowsky, 1976]. В частности, мы выявили сидеропению лишь у 44 из 140 детей старше 2 лет, родившихся недоношенными и от многоплодной беременности. У 32 (22,8%) детей дефицит железа был латентным и у 12 (8,6%) — явным. С аналогичной частотой железодефицитная анемия и латентный дефицит железа регистрировались нами среди детей, родившихся доношенными.

Нам не удалось выявить какой-либо зависимости и между состоянием баланса железа у матери и доношенного ребенка. Об этом косвенно свидетельствуют итоги изучения анамнеза по специальной схеме у 380 матерей, дети которых страдали латентным дефицитом железа, и 120 матерей, дети которых были больны железодефицитной анемией. У 213 из них исследованы красная кровь и обмен сывороточного железа. Полученные данные сопоставлены с результатами изучения анамнеза у 245 матерей здоровых детей. Проведенные сопоставления не позволили выявить достоверных различий ни по одному из анализируемых факторов. В частности, полименорея, носовые кровотечения, донорство, анемия и токсикозы во время беременности, а также наличие хронических заболеваний до родов отмечались с одинаковой частотой у женщин всех 3 групп. При исследовании 213 матерей, дети которых страдали дефицитом железа, у 22,5% из них выявлена латентная сидеропения и у 13,1% — железодефицитная анемия. С аналогичной частотой дефицит железа обнаруживается и в общей популяции женщин.

Проведенное рядом авторов изучение показателей гемоглобина и сывороточного железа при рождении и в последующие 3—6 мес не выявило различий в величине этих показателей у детей, родившихся от матерей с дефицитом железа и здоровых, а также от женщин, не получавших и получавших препараты железа во время беременности [Ковалева Л. А., 1970; Loh, 1975; Keller, 1978]. Rios (1975), исследуя запасы железа у 26 беременных женщин и их здоровых доношенных детей, пришли к выводу, что запасы железа беременной не оказывают влияния на баланс железа у ребенка. Об этом же свидетельствуют исследования Baker, Demayer (1979).

Вместе с тем существует мнение, что баланс железа ребенка на первом году жизни в определенной мере зависит от времени перевязки пуповины. Если перевязка производится после прекращения пульсации сосудов пуповины или через 3—5 мин после рождения, новорожденный получает дополнительно не менее 60 мл плацентарной крови, содержащей приблизительно 30 мг железа. Считается, что при отсутствии «плацентарной трансфузии» новорожденный может недополучить около 40 мг железа, т. е. около 10% от его потребности в первый год жизни [Василевская Н. Л., 1980; Sturgeon, 1966].

Наряду с дискуссионностью вопроса о зависимости гипосидероза у ребенка от дефицита железа у матери бесспорным представляется факт неблагоприятного влияния последнего на течение родов. Многочисленными исследованиями установлено, что на фоне дефицита железа у беременной достоверно чаще наблюдаются различные осложнения, слабость родовой деятельности, мертворожденность, невынашивание, атонические кровотечения [Дмитров Д., 1977; Prit-chard et al., 1969; Baker, 1978]. Назначение препаратов железа во время беременности и в период лактации предупреждает практически неизбежное опустошение запасов железа у матери и развитие у нее анемии, а также снижает вероятность возникновения некоторых осложнений в течение родов.

Кровопотери у детей не относятся к частым причинам дефицита железа. В частности, носовые кровотечения, по нашим данным, отмечаются у детей с дефицитом железа не чаще, чем у здоровых. Полименорея как единственная причина дефицита железа установлена нами у 0,5—1,2% девушек, хотя обильные и продолжительные (более 4 дней) менструации наблюдались у девушек с дефицитом железа чаще, чем у здоровых [Бабаш Г. В., Малаховский Ю. Е. и др., 1980]. У большинства школьниц полименорея сочеталась с нерациональным питанием, реже — с быстрым ростом и носовыми кровотечениями. При сопоставлении показателей гемоглобина и сывороточного обмена железа у 107 неменструирующих девочек с аналогичными показателями у 120 менструирующих девочек различий не установлено. Очевидно, имеет значение не только массивность, но и «стаж» менструальных кровопотерь.

Среди рецидивирующих кровотечений другой локализации у детей следует иметь в виду прежде всего кишечные кровотечения, реже — легочные (легочной гемосидероз) и почечные (форникальные). Однако кишечные кровотечения в детском возрасте часто являются не причиной, а следствием гипосидероза. Принято считать, что кишечная энтеропатия, развивающаяся при глубоком дефиците железа (при гемоглобине ниже 70—80 г/л, или 7—8 г%) у 40—50% детей может сопровождаться кровопотерями, превышающими физиологические [Woodruff, 1977].

В последние годы много пишется и о возможности возникновения оккультных кишечных кровотечений у детей первого года жизни, вскармливаемых коровьим молоком [Воронцов И. М., и др., 1977; Woodruff, 1977]. Белки коровьего молока индуцируют иммунный ответ, а образующиеся иммунные комплексы вызывают глубокие повреждения (деструктивные и атрофические) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с развитием скрытого кровотечения и железодефицитной анемии. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют исследовать на молочную аллергию детей грудного возраста с дефицитом железа неясной этиологии [Freier, 1973; Woodruff, 1977]. Однако клиника в подобных ситуациях определяется не анемией, а синдромом кишечной дисфункции нередко в сочетании с поражением других органов (кожа, суставы, легкие). Кроме того, следует учитывать, что иммунокомплексные реакции на коровье молоко возникают исключительно редко. Интестинальный синдром, развивающийся по типу анафилактоидной (атопической) реакции с участием IgE, также формируется довольно редко, имеет очерченное начало, протекает очень бурно и быстро исчезает при отмене коровьего молока. Поэтому говорить о синдроме молочной аллергии как реальной причине кишечных кровотечений и гипосидероза не приходится.

По существу кровопотери как непосредственная причина анемии и дефицита железа у детей доминируют лишь в пренатальном и неонатальном периодах. Антенатальные кровопотери могут быть обусловлены разрывами расширенных и аномальных сосудов пуповины, ее гематомами, многодольчатой плацентой или травмой при диагностическом амниоцентезе [Lanzkowsky, 1976].

В последнее время большое внимание уделяется фетофетальным кровотечениям у монозиготных близнецов (трансфузионный синдром близнецов). Известно, что 70% из них имеют монохориальную плаценту и анастомозы «близнец в близнец». Донор-близнец рождается с признаками шока, низким уровнем гемоглобина и более низкой массой тела. Выделяют хронический трансфузионный синдром, развивающийся во время беременности, и острый, возникающий только во время родов [Woodruff, 1977; Tan et al., 1979]. Во время родов могут возникнуть кефалогематома и кровотечение, обусловленное предлежанием плаценты или преждевременной ее отслойкой, а также повреждением плаценты в процессе кесарева сечения и при поднимании ребенка во время выполнения этой операции над полостью матки [Лавкович В., Кржеминьска-Лавкович И., 1964; Lanzkowsky, 1976; Woodruff, 1977].

Не менее многообразны причины постгеморрагических анемий в неонатальном периоде: субкапсулярные гематомы, эксангвиотрансфузии, в процессе которых высокогемоглобиновая кровь заменяется низкогемоглобиновой, а также кишечные кровотечения вследствие дисбактериоза и язвенного энтероколита, реже — меккелева дивертикула, дефицита плазменных факторов или тромбоцитопении [Lanzkowsky, 1976]. Сами по себе кровотечения у плода и новорожденного редки, но среди возможных причин дефицита железа они зани-

мают первое место, поскольку другие причины (недоношенность и многоплодие) клинически себя в этом периоде, как правило, не проявляют.

Клиника дефицита железа изучена у 120 детей с железодефицитной анемией и 380 — с латентным дефицитом железа. Из эпителиальных симптомов наиболее часто обнаруживались трофические нарушения волос и ногтей (у 27—35% детей), сухость кожи (у 25%), атрофия сосочков языка (у 6—9%) и ангулярный стоматит («заеды»). Последний выявлен нами у 11,6% детей с латентным дефицитом железа, у 13,4% — с анемией и лишь у 5,3% здоровых детей. Сидеропеническая природа ангулярного стоматита (он может быть также проявлением гиповитаминоза В) доказывается его исчезновением под влиянием ферротерапии [Бисярина В. П., Казакова Л. М., 1979].

К редким симптомам, выявленным у 3—8% детей с гипосидерозом, относятся диспепсические извращения обоняния, *pica chlorotica* и койлонихии. *Pica chlorotica* в большей мере свойственна детям до 3 лет (при железодефицитной анемии у 34% и латентном дефиците железа — у 32%). Койлонихии не отмечены ни у одного ребенка младше 3 лет. Бледность кожных покровов, обычно адекватная тяжести анемии, выявляется у 90% больных с железодефицитной анемией и у половины детей с латентным дефицитом железа.

Многие симптомы, обычно связываемые с дефицитом железа, регистрировались с не меньшей частотой и у здоровых детей: извращения вкуса, зубной кариес, диспепсические и астеновегетативные нарушения, отклонения в росте и физическом развитии. Однако в группе детей с дефицитом железа достоверно чаще, чем у здоровых, обнаруживались сочетания различных симптомов (по 3 и более), ярче была их выраженность.

Особенностью латентного дефицита железа является нарастание частоты и выраженности его клинических проявлений с возрастом ребенка. Так, у детей младше 3 лет сочетание эпителиальных симптомов (по 3 и более) выявлялось достоверно реже (у 14,8% детей), чем в дошкольном (27,5%) и школьном возрасте (24,7%). У 57,4% детей второго и третьего года жизни клинические признаки сидеропении отсутствовали или были выражены незначительно. При этом показатели обмена сывороточного железа именно в этой возрастной группе изменялись наиболее значительно. Вместе с тем у 64% детей старше 3 лет с латентным дефицитом железа отмечена отчетливая клиническая симптоматика.

Менее яркой в этом возрасте была клиника и железодефицитной анемии, хотя анемия с гемоглобином ниже 90 г/л (9 г%) чаще выявлялась именно у детей первых 2 лет жизни. Эти данные свидетельствуют о том, что для клинической реализации сидеропении имеет значение не столько тяжесть дефицита железа, сколько длительность его существования. Очевидно, с этим связаны редкость и слабая выраженность таких сидеропенических симптомов, как глоссит, дисфагия и диспепсия у детей даже с тяжелой формой железодефицитной анемии.

Важно подчеркнуть, что железодефицитная анемия с уровнем гемоглобина ниже 90 г/л (9 г%) при однократном случайном исследовании практически не выявляется. Для развития анемии с гемоглобином ниже 90 г/л у большей части детей старше 1 года недостаточно обычных этиологических факторов (несбалансированное питание, быстрый рост и т. п.). Обычно она формируется у детей с латентным дефицитом железа или легкой анемией вследствие тяжелых инфекций, прежде всего гнойно-септических. У ребенка старше 1 года анемия с гемоглобином ниже 90 г/л может быть обусловлена и хронической кровопотерей. Поэтому среди стационарных больных тяжелая и среднетяжелая формы железодефицитной анемии встречаются значительно чаще, чем в общей популяции детей.

Показатели обмена сывороточного железа при железодефицитной анемии также более глубоко изменяются у детей раннего возраста. У детей старше 3 лет содержание сывороточного железа и коэффициент насыщения трансферрина, как правило, более высокие. Показатели периферической крови у детей с латентным дефицитом железа практически не отличаются от этих показателей у здоровых детей. У детей до 6 лет латентный дефицит железа выявлялся преимущественно при уровне гемоглобина 110—119 г/л, или 11—11,9 г% (у 48% детей), в более старшем возрасте — при его уровне 120—129 г/л, или 12—12,9 г% (у 63,7% детей в возрасте 3—7 лет и 47,4% детей 7—14 лет). В общей группе детей с латентной сидеропенией у 70,5% уровень гемоглобина колебался от 110 до 129 г/л (11—12,9 г%). Эти данные свидетельствуют о том, что оптимальным уровнем гемоглобина для детей до 6 лет следует считать уровень выше 120 г/л (12 г%), а для детей старше 6 лет — выше 130 г/л (13 г%).

Показатели обмена сывороточного железа при латентном дефиците железа существенно не отличались от аналогичных показателей у детей с легкой формой железодефицитной анемии. Наиболее значительно они изменялись у детей до 3 лет. По мнению ряда авторов, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки не является обязательным критерием латентного дефицита железа [Дадашева Т. С. 1974; Charlton, Bothwell, 1970]. Наиболее информативным из показателей сывороточного обмена железа является коэффициент насыщения трансферрина, который при железодефицитной анемии не превышает 15—16%, а при латентном дефиците железа — 17% [Finch et al., 1974; Gonzoni, 1976; Woodruff, 1977].

Достоверным критерием тканевого гипосидероза является и десфераловая сидероурия ниже 0,4 мг/сут. Мы определяли уровень десфераловой сидероурии у 93 детей с латентным дефицитом железа и установили его достоверное снижение — $0,378 \pm 0,007$ мг/сут (в контроле у 85 здоровых детей — $0,65 \pm 0,006$ мг/сут). Фоновая сидероурия (до введения десферала) не является диагностически значимой. С помощью десфераловой пробы

представляется возможным наиболее объективно оценивать и результаты ферротерапии при латентном дефиците железа.

Важнейшим аспектом клиники дефицита железа у детей является повышенная заболеваемость кишечными и острыми респираторно-вирусными инфекциями [Katzman et al., 1972; Petrich, 1977; Finch, 1978]. Так, по данным В. П. Бисяриной, Л. М. Казаковой (1979), дети с железodefицитной анемией заболевают респираторными инфекциями почти в 3 раза чаще, чем здоровые. Около 50% детей с дефицитом железа, находившихся под наблюдением С. М. Чумаченко (1977), перенесли респираторную инфекцию не менее 5 раз в году, что в 3 раза превышает заболеваемость здоровых детей. Повышенной оказалась заболеваемость респираторными инфекциями у детей и с латентным дефицитом железа [Lovric, 1968]. Нами [Бабаш Г. В., Малаховский Ю. Е. и др., 1980] также установлена более высокая заболеваемость респираторными инфекциями детей с латентным и явным дефицитом железа (у 37,5 и 43%) по сравнению со здоровыми (у 24%).

По данным ВОЗ (1973), нижней границей гемоглобина у детей считаются: 110 г/л (11 г%) в возрасте до 6 лет и 120 г/л (12 г%) — после 6 лет.

Повышение инфекционной заболеваемости при дефиците железа предположительно связывается с относительной несостоятельностью заключительной фазы фагоцитоза — перевариванием микроорганизмов [Chandra, 1976; Strauss, 1978]. Об этом свидетельствуют снижение показателей завершенности фагоцитоза и теста восстановления нитросинего [Prasad, 1979]. Предполагается, что эта незавершенность фагоцитоза обусловлена снижением активности ряда железосодержащих ферментов, в первую очередь миелопероксидазы.

У детей с дефицитом железа выявлены изменения и в системе клеточного иммунитета в виде лимфоцитопении и снижения бласттрансформации лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином [Dallman et al., 1978]. Предполагается, что нарушения клеточного иммунитета обусловлены снижением активности железосодержащего фермента — рибонуклеотидредуктазы, что приводит к замедлению синтеза ДНК и клеточной пролиферации [Strauss, 1978]. Отмеченные функциональные нарушения со стороны лимфоцитов и гранулоцитов устраняются к 5—7-му дню от начала ферротерапии. Уровень основных классов иммуноглобулинов у лиц с дефицитом железа обычно нормальный. Однако при изучении иммунного ответа на столбнячный и дифтерийный анатоксин нередко обнаруживаются более низкие титры направленных антител [Mac Donagale et al., 1978].

Подлинное клинико-патогенетическое значение выявленных при дефиците железа иммунологических нарушений пока не определено. Не представляется возможным дать клиническую оценку и сведениям о более высокой заболеваемости грамтрицательными инфекциями детей, получавших препараты железа с лечебной и профилактической целью [Шварцман Я. С., Хазенсон Л. Б., 1978; Committee of nutrition, 1978; Bullen, Armstrong, 1979]. Вероятно, установленный факт может иметь отношение лишь к применению парентеральных препаратов железа в периоде новорожденности при условии перенасыщения лактоферрина и трансферрина железом.

Много пишется о неблагоприятном влиянии дефицита железа на рост и физическое развитие детей [Shak, Mody, 1974; Oski, 1979, и др.]. Согласно нашим данным дети со сниженной массой тела и физическим развитием ниже среднего и низким выявляются с одинаковой частотой среди детей с дефицитом железа и здоровых. Отрицательного влияния дефицита железа на рост и физическое развитие не отмечено и другими авторами [Шведунова П. Н., 1974; Vausher, 1975]. Очевидно, имеет значение алиментарный дефицит в целом. Дело в том, что у части детей с дефицитом железа возможно развитие вторичной малабсорбции, которая также в конечном итоге приводит к общему алиментарному дефициту. Важно подчеркнуть, что в условиях глубокого длительно существующего гипосидероза трудно решить, что является непосредственной причиной отставания массы тела: анорексия, нарушения синтеза ДНК и РНК или повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника с последующим снижением абсорбции пищевых ингредиентов.

ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПОДРОСТКОВ

Анемия у подростков-девушек в течение длительного периода называлась ювенильным хлорозом. В настоящее время не вызывает сомнения, что главным фактором, приводящим к железodefицитной анемии у подростков, является несоответствие между запасами железа в организме; его поступлением, с одной стороны, и потребностями в железе — с другой. Причины такого несоответствия могут быть разными. Быстрый рост девушек, обильные менструации, исходный низкий уровень железа, плохое питание — все это способствует на-

рушению баланса железа и может привести к скрытому дефициту железа, который проявляется анемией лишь в дальнейшем, в период первой беременности, и может вызвать явную железодефицитную анемию.

По данным М. М. Щербы и В. Н. Петрова, у половины девушек с железодефицитной анемией обнаруживались обильные и длительные менструации. По нашим данным, у большинства девушек с дефицитом железа обильные менструальные кровотечения не являлись основной причиной болезни. При меноррагии, продолжающейся 5—6 дней, для развития выраженного дефицита железа требуется не менее 10 лет. Однако сочетание значительных кровопотерь с усиленным ростом и недостаточным содержанием железа в пище часто приводит к развитию железодефицитной анемии.

Остается открытым вопрос о роли дефицита железа при рождении в возникновении железодефицитной анемии в подростковом возрасте. Б. Е. Кардаш показал, что у 20% матерей, дочери которых страдают дефицитом железа, обнаруживается снижение содержания железа сыворотки, и у 44% матерей девушек с железодефицитной анемией выявлены клинические признаки дефицита железа; в то же время у 20% девушек, матери которых страдали в период беременности железодефицитной анемией, выявлены признаки дефицита железа.

При рождении количество железа у ребенка во много раз меньше, чем в пубертатном возрасте, поэтому очень трудно объяснить, каким образом может повлиять дефицит железа при рождении на содержание железа в организме у девушки 13—14 лет.

Можно предположить, что это связано не только с самим исходным дефицитом железа, но и с его последствиями. Naiman с соавт. (1964) обнаружили, что у детей с дефицитом железа нарушается кишечное всасывание d-ксилозы, нередко возникает стеаторея. Такие же результаты получили и Guha с соавт. (1968). Т. С. Дадашева и С. В. Чумаченко (1970) исследовали 80 детей с железодефицитной анемией ксилозным тестом. Нарушение всасывания ксилозы в тонкой кишке было обнаружено в 70% случаев. По мере ликвидации анемии резорбция углевода имела тенденцию к нормализации. Б. Е. Кардаш сравнил влияние дефицита железа на всасывание ксилозы у детей и у взрослых людей. Оказалось, что у детей всасывание ксилозы снижено, а у взрослых при дефиците железа это нарушение отсутствует.

Kimber, Waintraub (1968) с помощью меченого гемоглобина установили, что у детей в возрасте 8—15 мес с железодефицитной анемией всасывание железа уменьшалось, а не увеличивалось, как у взрослых. После ликвидации анемии вследствие лечения препаратами железа всасывание железа значительно увеличивалось. В экспериментах на животных после перевода их на рацион, бедный железом, было отмечено, что через 3—5 мес всасывание железа повышалось, а затем, к 8-му месяцу, резко снижалось. Авторы связывают этот факт с нарушением активности ряда кишечных ферментов, которые содержат железо или им активируются. Вероятно, эти ферменты необходимы для всасывания железа из рациона детей, но не нужны для всасывания железа у взрослых.

Т. С. Дадашева (1974) обнаружила при дефиците железа у детей высокий титр антимолочных антител в сыворотке, что говорит о повышенной проницаемости кишечника к этим белкам. В то же время эти антитела, проникая в кишечник, могут способствовать диспепсическим осложнениям, усугублять дефицит железа у ребенка.

Можно предположить, что исходный дефицит железа у ребенка может приводить к углублению этого дефицита в младшем детском возрасте. Затем всасывание железа из пищи постепенно улучшается, и у ребенка наступает компенсация. Однако потребности в железе очень велики. Всасывающееся железо уходит на покрытие расходов, связанных с ростом ребенка, и если пища не содержит достаточного для избыточного всасывания количества хорошо утилизируемого железа, у ребенка в возрасте 12—14 лет развивается скрытый дефицит железа, который может быть компенсирован при хорошем питании, при повышенном всасывании железа у мальчиков под влиянием естественных андрогенов, но может проявиться анемией при избыточных расходах, связанных с менструацией у девушек, при плохом аппетите, при недостаточном питании.

Однако это только гипотеза, пока не получившая доказательства. Ю. Е. Малаховский с соавт. не смогли обнаружить четкой корреляции между дефицитом железа при рождении и дефицитом в пубертатном возрасте, так же как не смогли обнаружить зависимости между состоянием баланса железа у матери и у доношенного ребенка.

Дефицит железа в подростковом возрасте значительно чаще наблюдается у девушек, но в тех случаях, когда потребности намного превышают поступление железа, железодефицитная анемия может развиваться и у мальчиков.

Больной В., 16 лет, поступил в клинику с жалобами на небольшую слабость, недомогание. Нь 76 г/л (7,6 г%), эр. $5 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,46, ретикулоц. 0,5%, тромбоц. $325 \cdot 10^9$ /л, л. $3,5 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 50%, э. 2%, лимф. 37%, мон. 10%. Железо сыворотки 4,5 мкмоль/л (36 мкг%). Кровопотеря из желудочно-кишечного тракта при исследовании по ^{51}Cr не обнаружена. При рентгеноскопии желудка, ирригоскопии, ректороманоскопии, фиброгастродуоденоскопии, колоноскопии патологии не выявлено. Всасывание железа не нарушено. По заключению эндокринолога половое развитие больного на уровне 13 лет, имеется лишь легкое оволосение в области лобка. Обращает на себя внимание факт, что мальчик в течение последних 3 лет отказывался употреблять в пищу мясные продукты. За последнее время он значительно вырос — рост 176 см. Все эти факты привели

к развитию железодефицитной анемии, полностью ликвидированной после лечения ферроплексом и в дальнейшем рационального питания.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОПОТЕРЕЙ В ЗАМКНУТЫЕ ПОЛОСТИ И НАРУШЕНИЕМ РЕУТИЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗА

Наиболее трудно диагностируются железодефицитные анемии, связанные с кровопотерями в замкнутые полости, когда содержание гемоглобина снижается, создается впечатление, что имеется кровотечение, но подтвердить это предположение не удается. Такие кровопотери имеются при гломических опухолях, при эндометриозе, не связанном с полостью матки. Таков же механизм развития анемии при изолированном легочном сидерозе. Кровотечения эти чаще бывают периодическими, например при эндометриозе в период менструаций. В макрофагах распадаются эритроциты и гемоглобин, при этом освобождается железо, которое входит в состав гемосидерина. Утилизация железа при этом отсутствует, в результате чего развивается железодефицитная анемия, несмотря на то, что содержание железа в организме практически не уменьшено. Udoji, Husain (1978) описали случай гипохромной анемии, связанной с дефицитом железа у больной гипернефроидным раком; в патогенезе этой анемии главным был механизм накопления железа в опухоли почки и в метастазах.

Гломические опухоли — неэпителиальные опухоли, состоящие как из сосудистых, так и гладкомышечных структур. Кроме того, в этих опухолях обнаруживаются овальные или округлые клетки с перинуклеарной зоной просветления. А. К. Апатенко и А. А. Смольяников (1972) пришли к заключению, что гломические опухоли гистогенетически связаны с замыкающими артериями, встречающимися в некоторых артериовенозных анастомозах (в легких, плевре, диафрагме, брыжейке).

По гистологической структуре для анастомозов типа замыкающих артерий характерно наличие мощного слоя продольно расположенных гладких мышечных клеток между эндотелием и внутренней эластической мембраной. Слой мышечных клеток может либо окружать просвет сосуда, либо располагаться в виде продольных подушек или валиков, которые выбухают в просвет сосуда и при сокращении могут его закрывать.

Гломические опухоли чаще бывают доброкачественными, реже — злокачественными. Чаще всего гломические опухоли локализуются в желудке, реже в различных отделах кишечника. Анемия в этих случаях носит обычный постгеморрагический характер и связана с кровопотерей из желудочно-кишечного тракта. Ее отличает длительный характер, временный и непостоянный эффект от лечения препаратами железа. Это связано с тем, что количество теряемого с калом железа превышает возможности всасывания железа не только из пищи, но и из лекарственных препаратов. По данным А. А. Смольяникова (1974), гломическая опухоль желудка встречается чаще у мужчин. Обычно опухоль выявляется в возрасте 40—60 лет, а иногда — в юности. Больные жалуются на боли в эпигастальной области, тошноту, рвоту, неустойчивость стула, ощущение дискомфорта в животе. Кровотечения иногда бывают массивными, однако чаще наблюдаются повторные незначительные кровопотери, приводящие к хронической постгеморрагической анемии. Причиной кровотечения является изъязвление слизистой оболочки желудка над опухолью.

Рентгенологически выявляется дефект наполнения, «ниша» при изъязвлении. По данным В. И. Кузьмина, более чем в трети случаев гломуской опухоли диагностируется рак желудка. При фиброгастроскопии выявляется опухоль желудка, однако принадлежность ее к гломическим опухолям может быть установлена лишь после биопсии. У одной из наблюдавшихся нами больных с гломусной опухолью желудка наблюдалась длительная железодефицитная анемия.

Больная Р., 17 лет, поступила с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, выпадение волос, ломкость ногтей. Содержание Нb 72 г/л (7,2 г%), цв. показатель 0,64, ретикулоц. 8,6%. При исследовании энтеральной кровопотери с помощью радиоактивного хрома установлено, что больная теряет за сутки с калом до 25-мл крови. Рентгенологически выявлена опухоль желудка. Диагноз подтвержден гастроскопически. При биопсии установлен доброкачественный неэпителиальный характер опухоли. Произведена резекция 1/3 желудка. При гистологическом исследовании удаленной опухоли установлена гломусная опухоль желудка. В настоящее время больная практически здорова.

Гломическая опухоль может локализоваться не только в желудочно-кишечном тракте, но и в брыжейке тонкой кишки, в забрюшинном пространстве, в предпузырной клетчатке и толще передней брюшной стенки. В этих случаях явной кровопотери не происходит. Кровь попадает в замкнутую полость, из которой железо практически не реутилизируется.

Л. А. Колпикова и соавт. (1977) описали больную 30 лет с выраженной железодефицитной анемией: Нb 42 г/л (4,2 г%), эр. $2 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ 45 мм/ч, цв. показатель 0,6; рецикулоц. 0,3%, тромбоц. $300 \cdot 10^9$ /л. В левом подреберье у больной пальпировалось образование, которое было принято за селезенку. Ангиографическое исследование показало смещение вниз селезеночной артерии, оттеснение вниз левой почки, ее сдавление. При лапароскопическом исследовании было выявлено опухолевое образование и небольшое количество асцитической жидкости. Накануне диагностической лапаротомии у больной возникли боли в левом подреберье, повыси-

лась температура, снизилось содержание гемоглобина. При операции в брюшной полости найдено большое количество серозно-геморрагической жидкости, выявлены две кисты-опухоли большого размера (15x8 и 30x18 см), располагающиеся в области ворот селезенки. Кроме этого, были обнаружены многочисленные мелкие кисты в поддиафрагмальном пространстве в области печени, вблизи желудка и петель кишок. Причиной внутрибрюшного кровотечения был разрыв одной из небольших кист. Большие кисты были удалены.

Причиной анемии, по всей вероятности, является постоянная кровопотеря в кисты с последующим нарушением реутилизации железа, так как в кистах отсутствует система, необходимая для повторного использования железа для кроветворения.

Эндометриоз — «гормонально-зависимое заболевание, сущность которого заключается в разрастании ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами нормального расположения слизистой оболочки матки. Под влиянием яичников и регулирующих их деятельность центров гипоталамогипофизарной системы в очагах эндометриоза происходят циклические превращения, сходные с изменениями в слизистой оболочке матки» (В. П. Баскаков).

Патогенез анемии при эндометриозе может быть различным. У части женщин, страдающих данным заболеванием, эндометриозная полость открыта в полость матки. В этих случаях содержимое эндометриозной полости опорожняется в полость матки во время менструации, что обуславливает большую кровопотерю и приводит к развитию обычной хронической постгеморрагической железодефицитной анемии. В то же время при расположении эндометриоза в теле матки без связи с полостью матки или при эктопическом расположении эндометриоза могут быть постоянные кровоизлияния в замкнутую полость. В этих случаях жидкость постепенно рассасывается, гемоглобин разрушается, а железо повторно не утилизируется. При эктопическом расположении эндометриоза возможно вскрытие эндометриозной полости в кишечник, бронх и т. д.

Об эндометриозе приходится думать в тех случаях, когда у менструирующих женщин имеется явная железодефицитная анемия без кровопотери из желудочно-кишечного тракта и без больших менструальных кровопотерь. При эндометриозе матки наблюдаются сильные боли во время менструаций, продолжающиеся темно-коричневые выделения из влагалища в течение 3—4—5 дней по окончании менструации. При эндометриозе яичников может не быть никаких клинических признаков, кроме анемии, во время менструации отмечаются довольно сильные ноющие боли в нижнем отделе живота и пояснично-крестцовой области. Иногда наблюдается перфорация эндометриозной кисты в брюшную полость.

При эндометриозе кишечника в период менструаций у женщин появляются боли в животе, запоры, задержка отхождения газов, вздутие живота. Все эти явления проходят по окончании менструации. Иногда после этого появляется черный кал или алая кровь. Описан эндометриоз в послеоперационных рубцах и в пупке. В рубце появляются очень болезненные узелки и мелкозернистые образования, из которых во время менструации может выделяться темная кровь.

Для диагностики эндометриоза перешейка, тела матки и труб используют цервикогистеросальпингографию. Этот метод, по данным В. П. Баскакова, дает возможность дифференцировать эндометриоз от подслизистой фибромиомы матки. Ректороманоскопия и колоноскопия облегчают диагностику эндометриоза кишечника. Для диагностики эндометриоза брюшной полости и таза применяют лапароскопию. Заключительный этап диагностики — гистологическое исследование биопсийного материала.

Изолированный легочный сидероз — сравнительно редкое заболевание, характеризующееся железодефицитной анемией, связанной с кровоизлияниями в альвеолы, в результате чего освобождается железо, которое повторно не утилизируется и откладывается в виде гемосидерина. Изолированный легочный сидероз был впервые описан в 1894 г. Р. Вирховым под названием «бурая индукция легких». При жизни изолированный легочный сидероз впервые был диагностирован Anspach в 1939 г.

Изолированный легочный сидероз чаще встречается у детей. Однако болезнь наблюдается и у взрослых, чаще у молодых. У детей оба пола поражаются одинаково, среди взрослых болезнь чаще наблюдается у мужчин. Нам приходилось наблюдать больную 48 лет, страдающую изолированным легочным сидерозом.

Этиология и патогенез болезни неизвестны. В ряде работ высказывается предположение о наследственном дефекте эпителия альвеол или эластической ткани легких, обсуждается возможность аллергических реакций к некоторым вдыхаемым веществам, приводятся данные о возможности аутоиммуноагрессии против базальной мембраны альвеол. В ряде случаев изолированный легочный сидероз сочетается с гломерулонефритом — синдром Гудпасчера.

В большинстве описанных случаев изолированного легочного сидероза не удается проследить семейный характер заболевания. Однако Choremis и соавт. (1965) описали это заболевание у двух близнецов как будто бы из однойцевой двойни. В 1972 г. мы наблюдали девушку 15 лет, которая несколько лет страдала железодефицитной анемией и умерла при явлениях тяжелой легочной недостаточности, возникшей внезапно. Ее мать умерла при таких же обстоятельствах за 6 лет до смерти нашей больной. На вскрытии обнаружена картина изолированного легочного сидероза. Можно предположить (хотя это не доказано патологоанатомическим исследованием), что мать больной также погибла от изолированного легочного сидероза. Beckerman и соавт. сообщили о легочном сидерозе у двух братьев 3 и 6 лет. Thael и соавт. (1978) наблюдали изолированный легочный сидероз у матери и сына. Breckenridge, Rose (1979) описали двух сестер, страдавших изолированным легочным си-

дерозом, одна из которых умерла и диагноз был подтвержден на вскрытии, а у второй удалось добиться ремиссии применением глюкокортикоидных гормонов и иммунодепрессантных препаратов.

Казалось бы, это доказывает наследственный характер поражения легких, однако нет убедительных данных о нарушении структуры эластической ткани легкого при изолированном легочном сидерозе.

Изолированный легочный сидероз может быть самостоятельным заболеванием, а может возникать на фоне таких заболеваний, как системная красная волчанка, синдром Вегенера, ревматоидный полиартрит. Имеется много данных об аутоиммунном характере поражения почек при синдроме Гудпасчера: в некоторых случаях речь идет об антителах, обнаруживаемых на поверхности клубочков, в некоторых случаях, наиболее тяжелых, — о выявлении в плазме иммунных комплексов.

В ряде работ антитела были обнаружены как на поверхности базальной мембраны альвеол и клубочков, так и в плазме больных. В ряде случаев синдрома Гудпасчера в плазме удается обнаружить антитела, направленные против базальной мембраны клубочков, обработанной ферментом коллагеназой. Возможно, что для выявления антител к мембране альвеол необходима также предварительная обработка легочной ткани каким-либо ферментом.

Сложен вопрос о взаимоотношении изолированного легочного сидероза и синдрома Гудпасчера. Интересно, что при изолированном легочном сидерозе без поражения почек Yum и соавт. (1977) обнаружили IgA на поверхности клубочков. Можно предполагать, что изолированный легочный сидероз и синдром Гудпасчера — это единый синдром с различной степенью поражения легких и почек в зависимости от количества антител. В то же время нельзя исключить различной антигенной направленности антител. Было высказано предположение, что различие между изолированным легочным сидерозом и синдромом Гудпасчера касается точки приложения антител: при синдроме Гудпасчера это базальные мембраны альвеол и клубочков, а при изолированном легочном сидерозе — альвеолярные клетки, ответственные за целостность базальной мембраны. Вероятно, представление о значительно большей доброкачественности изолированного легочного сидероза и строгой фатальности синдрома Гудпасчера не всегда соответствует действительности. Мы наблюдали летальный исход при изолированном легочном сидерозе, и вполне благоприятное и длительное течение при сочетании изолированного легочного сидероза с поражением почек.

Анемия при синдроме Гудпасчера и при изолированном легочном сидерозе скорее всего связана с потерей железа в участки организма, лишенные способности мобилизовать это железо для повторной утилизации. Железо вначале откладывается в эпителии альвеол и захватывается макрофагами; далее оно частично теряется с мокротой, а частично проникает в лимфатические узлы средостения, где и откладывается. Остается открытым вопрос, можно ли мобилизовать это железо, используя десферал. В костном мозге количество железа снижается, количество сидеробластов уменьшается. Развивается обычная железодефицитная анемия.

Наиболее характерными клиническими признаками болезни являются кашель, иногда с выделением кровянистой мокроты, кровохарканье иногда может быть выраженным, однако бывают случаи изолированного легочного сидероза без кровохарканья. Наиболее существенным клиническим признаком болезни является гипохромная анемия с низким содержанием железа, не поддающаяся терапии. Характерно повышение температуры до субфебрильных, иногда фебрильных цифр. Иногда при изолированном легочном сидерозе пальпируется селезенка. По нашим данным, небольшое увеличение селезенки обнаруживается у трети больных с этим заболеванием.

Заболевание может начинаться остро, и тогда больным ставится диагноз двусторонней пневмонии. В легких определяются укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы. Иногда болезнь развивается исподволь, в легких ни перкуторно, ни аускультативно не удается выявить изменений. Лишь рентгенологически определяются различные изменения в зависимости от фазы и течения болезни. А. Г. Хоменко и соавт. (1978) у всех больных описывают потерю нормальной прозрачности легких вследствие диффузного сетчато-петлистого уплотнения легочной ткани с очаговообразными тенями по ходу сетки. Очаговообразные тени были мелкими (1—2 мм) или более крупными (до 3—4 мм), однотипного характера. У части наших больных выявлялись изменения такого же характера, однако не менее половины больных имели лишь незначительные изменения в легких, небольшое усиление легочного рисунка без четких очаговых теней. У этих больных при обострении болезни появлялась рентгенологическая картина очаговой пневмонии.

Мы наблюдали больную 15 лет, у которой в период ремиссии в легких никаких изменений при рентгенологическом исследовании не выявлялось, однако в период тяжелого обострения рентгенологически определялась картина двусторонней тотальной пневмонии. Изолированный легочный сидероз у этой больной был установлен на вскрытии. Больная умерла при явлениях тяжелой легочной недостаточности.

При томографическом исследовании, по данным А. Г. Хоменко с соавт., как в задних, так и в передних слоях легких выявляется одинаково равномерное распределение очагово-интерстициальных изменений и диффузно-лобулярная эмфизема. Нередко при изолированном легочном сидерозе обнаруживается увеличение лимфатических узлов средостения. При синдроме Гудпасчера появляются признаки, характерные для почечной

патологии: артериальная гипертония, отеки, красная моча, в случае развития почечной недостаточности возникают тошнота, рвота, поносы.

Лабораторные данные характеризуются прежде всего анемией различной выраженности, определяются признаки, характерные для железодефицитной анемии (гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз). Цветовой показатель обычно 0,5—0,7. Содержание лейкоцитов нормальное или повышенное: отмечается нейтрофилез иногда со сдвигом до метамиелоцитов или миелоцитов. По данным Fairbanks, Beutler, в 12% случаев определяется эозинофилия. Характерно умеренное повышение количества тромбоцитов. Снижается содержание железа сыворотки, увеличивается общая железосвязывающая способность. Для изолированного легочного сидероза характерно резкое нарастание СОЭ, хотя нам приходилось наблюдать отдельных больных, у которых СОЭ была не выше 20 мм/ч. У части больных отмечается повышение содержания γ -глобулинов сыворотки, у некоторых больных до 40%.

В моче у больных иногда определяется белок, умеренная гематурия. Между изолированным легочным сидерозом без поражения почек и синдромом Гудпасчера с тяжелым прогрессирующим течением почечной патологии имеются промежуточные формы болезни, при которых в основном выявляется картина изолированного легочного сидероза, но имеются небольшие признаки поражения почек: умеренная протеинурия, микрогематурия, единичные гиалиновые цилиндры при нормальной относительной плотности мочи и нормальном уровне креатинина и мочевины [Ярыгин Н. Е. и др., 1980].

В мокроте определяется гемосидерин (в макрофагах). При отсутствии мокроты исследуют промывные воды бронхов и находят гемосидерин.

Патологоанатомическая картина. Макроскопически легкие плотные, коричнево-красные. Гистологически в легких картина дегенерации, гиперплазии и десквамации эпителия альвеол. Капиллярная сеть представлена расширенными и извитыми сосудами. Определяются васкулиты и тромбозы, эмболии. Эпителий альвеол и межальвеолярные перегородки утолщены. В этих участках содержатся гемосидерофаги, в различных участках определяется значительное количество гемосидерина. Обнаруживаются картина диффузного пневмосклероза, дегенеративные изменения эластической ткани легкого.

Однако указанные изменения не строго специфичны для легочного сидероза. Они обнаруживаются при ряде болезней, сопровождающихся кровохарканьем.

Ультраструктурное исследование легких, проведенное Hyatt с соавт. (1972), выявило разрывы в базальной мембране альвеол, в просвете капилляров выявлены дегенеративные эндотелиальные клетки. По данным Gonzallis-Crussi с соавт., отмечены утолщение межальвеолярных перегородок, их отек, отложение фибрина, признаки васкулита в этой области, некроз, грануляционные реакции. Как Hiatt с соавт., так и Gonzallis-Crussi с соавт. не обнаружили различий между ультраструктурной картиной изолированного легочного сидероза и других заболеваний, сопровождающихся кровохарканьем. Irwin с соавт. (1974) установили, что ингаляция крови приводит к морфологической картине, которая не отличается от картины изолированного легочного сидероза. Donald с соавт. (1977) нашли разницу между изолированным легочным сидерозом и ингаляционным искусственным сидерозом. Наличие фиброза альвеолярной стенки — признак изолированного легочного сидероза.

Эти морфологические исследования проводились не только посмертно, но главным образом при открытой или при пункционной биопсии легкого, которая показана в тех случаях, когда диагноз легочного сидероза вероятен, но требует доказательства.

Больная И., 21 года, была направлена на кафедру гематологии ЦОЛИУв из Института туберкулеза МЗ СССР. С 10-летнего возраста болеет пневмониями, нередко кровохарканья. Содержание гемоглобина периодически снижалось до 35 г/л (3,5 г%), цветовой показатель 0,4. Содержание железа сыворотки всегда было сниженным. Лечилась препаратами железа с незначительным эффектом. В 1976 г. в Институте туберкулеза МЗ СССР были выявлены сидерофаги в мокроте. Произведена бронхоскопия с пункционной биопсией легкого. При рентгенографии легких обнаруживалось понижение прозрачности обоих легочных полей за счет усиления интерстициального рисунка и множественных мелких очаговоподобных теней, кое-где сливающихся между собой. Корни легких не расширены. Диафрагма подвижна. Синусы свободны. Больная лечилась глюкокортикоидными гормонами с определенным улучшением.

При поступлении в ЦКБ № 2 МПС в ноябре 1979 г. состояние больной удовлетворительное. Жалобы на небольшую одышку, изредка кашель с выделением мокроты с прожилками крови. При осмотре — легкий акроцианоз. В легких жесткое дыхание, в подлопаточных областях больше справа мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, короткий систолический шум над верхушкой. Печень и селезенка не пальпируются.

Мокроту больная не выделяла, но исследованы промывные воды бронхов: обнаружены альвеолярный эпителий, макрофаги в небольшом количестве, нафаршированные глыбками синего цвета. В сегментарных нейтрофилах также определяются глыбки синего цвета. ЭКГ — неполная блокада левой ножки пучка Гиса. ФКГ — амплитуда I тона на всех точках снижена, амплитуда II тона в тех же точках увеличена, малые амплитуды III и IV тона. На всех точках низкоамплитудный веретенообразный систолический шум, увеличивающийся после нагрузки. Анализ крови: Hb 116 г/л (11,6%), эр. $4,7 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,74, СОЭ 32 мм/ч, ретикулоц. 2,6%, тромбоц. $476 \cdot 10^9/л$, л. $9,6 \cdot 10^9/л$, п. 7%, с. 65%, э. 4%, лимф. 18%, мон. 6%.

Моча не изменена: LE-клетки не обнаружены. Прямая проба Кумбса отрицательная. Железо сыворотки — 10,8 мкмоль/л (60 мкг%).

У больной, таким образом, выявлена типичная картина изолированного легочного сидероза. При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Однако стойкая одышка, значительные изменения в легких, наличие дефицита железа диктовали необходимость назначить больной преднизолон в дозе 15 мг в сутки, аза-

тиоприн в дозе 150 мг в сутки и препарат железа. Состояние больной несколько улучшилось, содержание гемоглобина повысилось до 137 г/л (13,7 г%), СОЭ снизилась до 22 мм/ч. Лечение продолжено.

Не всегда, однако, диагноз изолированного легочного сидероза бывает таким простым.

Больной Ш., 20 лет, направлен в клинику с диагнозом: анемия неясного генеза. Болен с 1969 г., когда появилось увеличение лимфатических узлов, периодически — лихорадка. В 1971 г. стали появляться гнойники, абсцессы, в связи с чем были проведены гемотрансфузии, после чего больной перенес сывороточный гепатит. С сентября 1976 г. выявляется увеличенная печень и селезенка. С декабря 1977 г. появилась геморрагическая сыпь на голенях, развился полиартрит. С начала 1979 г. отмечается анемия: гемоглобин периодически снижается до 40 г/л (4 г%) с низким цветовым показателем, СОЭ повышается до 70 мм/ч. Стал частым кашель, периодически выделяется мокрота с прожилками крови. При поступлении в клинику состояние средней тяжести. На коже голеней — округлые коричневатого цвета, пятнистые геморрагические высыпания. Суставы не изменены. Селезенка выступает из подреберья на 8 см, печень на 2 см. В легких жесткое дыхание, хрипов нет.

Анализ крови: Hb 82 г/л (8,2 г%), эр. $4,8 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,51, СОЭ 38 мм/ч, ретикулоц. 2,2%, тромбоц. $670 \cdot 10^9/л$, л. $8,2 \cdot 10^9/л$, п. 7%, с. 61%, э. 1%, лимф. 29%, мон. 3%. Общий белок 79,6 г/л, γ -глобулины 25,2%. С-реактивный белок ++++. Сывороточное железо 7,2 мкмоль/л (40 мкг%). В стерильном пунктате — соотношение лейко/эритро 1,2/1 (в норме 3—4/1). В пунктате селезенки патологии не выявлено.

При рентгенологическом исследовании легких выявляется понижение прозрачности обоих легочных полей за счет усиления мелкокачественного интерстициального компонента и единичных очаговых теней. Корни уплотнены. Увеличены лимфатические узлы средостения.

Анализ мокроты на гемосидерин: имеются свободные эритроциты, альвеолярные макрофаги в большом количестве с глыбками гемосидерина синего цвета. В нейтрофилах гемосидерин.

При радиоизотопном исследовании выявлено умеренное укорочение продолжительности жизни эритроцитов $t_{1/2}=15,5$ дня без признаков повышенной секвестрирующей способности печени и селезенки.

При исследовании суточной кровопотери из желудочно-кишечного тракта в одной из порций выявлено 6,8 мл крови. За 2 дня до этого у больного появились признаки пневмонии и было кровохарканье; очевидно, часть мокроты с кровью больной проглотил. При рентгенологическом исследовании желудка и кишечника патологии не обнаружено. При пункционной биопсии печени выявлена картина хронического активного гепатита.

Можно предполагать, что изолированный легочный сидероз, также как и геморрагический васкулит, является следствием активного гепатита.

Больному проводилось лечение преднизолоном по 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 15 мг, азатиоприном (150 мг), курантилом (по 150 мг в сутки), препаратами железа и плаквинилом. Состояние больного значительно улучшилось. При контрольном исследовании через 6 мес: Hb 136 г/л (13,6 г%), эр. $4,8 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,8; СОЭ 2 мм/ч. Содержание железа сыворотки 24,3 мкмоль/л (135 мкг%). Признаков васкулита нет. Размеры печени и селезенки сократились.

Дифференциальный диагноз изолированного легочного сидероза представляет значительные трудности, так как чаще всего больные попадают в клинику с диагнозом железодефицитной анемии неясного генеза и врач предполагает какое-либо кровотечение из желудочно-кишечного тракта, но не находит его. Кроме железодефицитной анемии, обращает на себя внимание несоответствие между картиной анемии и изменениями, считающимися характерными для воспалительного процесса. У больных резко ускорена СОЭ, иногда резко увеличивается количество γ -глобулинов и фибриногена, появляется С-реактивный белок, характерно повышение количества тромбоцитов.

Легочная симптоматика может быть выраженной или очень незначительной, иногда отсутствует. Однако в анамнезе обычно удается выявить частые бронхиты, пневмонии, кровохарканье, в ряде случаев незначительное. У части наблюдавшихся нами больных кровохарканье в прошлом не наблюдалось. Необходима рентгенография, так как при рентгеноскопическом исследовании не удастся обнаружить небольшую сетчатость, нередко наблюдаемую при изолированном легочном сидерозе.

Увеличенная селезенка при гипохромной анемии в первую очередь направляет мысль врача в сторону более часто встречающейся талассемии. Однако низкое содержание железа сыворотки, ускорение СОЭ, не характерное для талассемии, малое количество сидеробластов в костном мозге заставляют подумать об изолированном легочном сидерозе.

Необходимо многократно исследовать мочу больного, так как не всегда в единичном анализе обнаруживаются изменения, характерные для хронической формы синдрома Гудпасчера.

Характерным для изолированного легочного сидероза является обнаружение в мокроте или в промывных водах бронхов гемосидерина. Следует помнить, что однократное исследование мокроты или промывных вод бронхов может не выявить гемосидерин. В то же время выявление гемосидерина еще не является патогномичным для изолированного легочного сидероза, так как макрофаги с гемосидерином обнаруживаются и при митральном стенозе, и при некоторых врожденных пороках сердца (тетрада Фалло). Все эти заболевания должны быть исключены.

Иногда для подтверждения диагноза приходится прибегать к открытой биопсии легкого.

Больная Н., 18 лет, в течение нескольких лет страдала железодефицитной анемией. Содержание гемоглобина снижалось до 75—80 г/л (7,5—8,0 г%), содержание эритроцитов держалось в пределах $3,8 \cdot 10^{12}/л$. От-

мечалось постоянное нарастание СОЭ до 70 мм/ч. У больной рецидивировали бронхиты и иногда пневмонии, почти постоянно отмечалась субфебрильная температура.

При исследовании в клинике рентгенологически выраженных изменений нет, имеется некоторое усиление легочного рисунка. В промывных водах бронхов выявляется гемосидерин, расположенный в макрофагах. При биопсии легких выявлена картина тяжелого пневмосклероза; при окраске на железо обнаружены сидерофаги. При иммунологическом исследовании (Л. В. Белецкая) на поверхности базальной мембраны альвеол выявлен IgG. Назначены преднизолон, азатиоприн и препараты железа. Состояние больной улучшилось.

Больная А., 38 лет, поступила впервые в клинику в 1967 г. с диагнозом анемии неясного генеза, выявленной в 1959 г.: содержание гемоглобина падало ниже 80 г/л (8 г%), цветовой показатель 0,6. В 1965 г. предпологалась кровоточащая язва желудка, по поводу чего была произведена резекция желудка, однако анемия прогрессировала. Появилась высокая температура (37,8—38°C), которая не снижалась в течение длительного периода. Отмечалось повышение артериального давления.

При поступлении в нашу клинику Hb 28 г/л (2,8 г%), эр. $1,37 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,61, СОЭ 78 мм/ч, ретикулоц. 3,6%. Железо сыворотки 3,6 мкмоль/л (20 мкг%). Общая железосвязывающая способность сыворотки 104,4 мкмоль/л (580 мкг%); процент насыщения трансферрина —3,4. В моче обнаруживались эритроциты — до 100 в поле зрения.

С начала 1970 г. — частые пневмонии с периодическими инфильтративными высыпаниями в легких. Микобактерии туберкулеза в мокроте и промывных водах бронхов не обнаружены. Всасывание радиоактивного железа повышено. Кинетика железа — без отклонений от нормы.

Исследование кровопотери из желудочно-кишечного тракта проводилось многократно, но ни разу кровопотери не выявлено. С 1970 г. больная принимала периодически преднизолон; состояние улучшалось: снижалась температура, несколько повышался уровень гемоглобина. После отмены преднизолона появлялись бронхиты и пневмонии, иногда бывало кровохарканье. В моче постоянно наблюдаются эритроциты. Содержание креатинина и мочевины в пределах нормы. Препараты железа давали небольшой лечебный эффект как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении. Проводилось исследование промывных вод бронхов; в некоторых анализах выявлялся гемосидерин. В Туберкулезной больнице № 1 была произведена биопсия легкого и обнаружено утолщение межальвеолярных перегородок. При специальной окраске выявлены макрофаги, содержащие железо.

Был поставлен диагноз: синдром Гудпасчера. Доза преднизолона увеличена, назначены гепарин и циклофосфан, препараты железа, что привело к ремиссии. Анализ крови: Hb 110 г/л (11 г%), эр. $3,7 \cdot 10^{12}/л$; цв. показатель 0,89, тромбоц. $161 \cdot 10^9/л$, СОЭ 3 мм/ч. Улучшились анализы мочи, но сохраняется эритроцитурия (7—8 в поле зрения).

В настоящее время под нашим наблюдением находится больной, у которого дифференциальный диагноз пришлось проводить между синдромом Гудпасчера и лимфосаркомой.

Больной А., 20 лет, почувствовал себя плохо через 1 год после призыва в ряды Советской Армии. При госпитализации выявлены умеренная анемия, увеличение лимфатических узлов средостения, протеинурия и эритроцитурия. Была произведена пункционная биопсия почек; выявлена картина хронического гломерулонефрита. В связи с подозрением на лимфосаркому больной переведен в онкологический центр. При биопсии лимфатического узла выявлена картина реактивного лимфаденита. Больной переведен для исследования на кафедру гематологии ЦОЛИУв. При поступлении в клинику Hb 76 г/л (7,6 г%), эр. $4,9 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,46, СОЭ 76 мм/ч, тромбоц. $130 \cdot 10^9/л$, л. $12,2 \cdot 10^9/л$, э. 6%, метамиел. 4%, п. 12%, с. 68%, лимф. 8%, мон. 2%.

В моче 0,99% белка, эритроциты 20—40 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 5—6 в поле зрения. Относительная плотность мочи нормальная, содержание креатинина и мочевины крови в пределах нормы. Содержание белка в плазме 79 г/л (7,9 г%), γ -глобулинов —36%.

Выяснилось, что в течение последнего года больной часто жалуется на кашель с выделением мокроты. Иногда бывало кровохарканье. Промывные воды бронхов при первых трех исследованиях — без особенностей, затем выявлен гемосидерин, который определялся в 4 анализах.

Поставлен диагноз: синдрома Гудпасчера. Начато лечение плазмоферезом (В. М. Городецкий). У больного однократно извлекалось по 700—800 мл плазмы. Назначены преднизолон, препараты железа; состояние больного значительно улучшилось.

Таким образом, постановка диагноза изолированного легочного сидероза и синдрома Гудпасчера нередко вызывает большие трудности. Возможно, что разработка иммунологических методов диагностики упростит постановку диагноза.

Лечение изолированного легочного сидероза и синдрома Гудпасчера представлено на с. 126.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ПРИ СИНДРОМЕ НАРУШЕННОГО КИШЕЧНОГО ВСАСЫВАНИЯ

Железодефицитная анемия — частое осложнение хронического энтерита. Как воспалительные заболевания тонкой кишки, так и атрофия слизистой оболочки приводят к нарушению всасывания железа наряду с всасыванием других веществ и развитие прежде всего железодефицитной анемии. Дефицит железа характерен

для глютеновой энтеропатии — заболевание, при котором наблюдается стеаторея, связанная с непереносимостью глютена — склеивающей белковой части ряда злаковых растений (пшеница, рожь, овес, ячмень). Глютеновая энтеропатия встречается как у детей, так и у взрослых [Ташев Г. и др., 1964].

Для хронического энтерита характерно чувство давления, тяжести, распираания в животе, часто наблюдается урчание, бульканье. Сильный болевой синдром наблюдается редко. Стул чаще всего учащенный кашицеобразный с кусочками непереваренной пищи, но без слизи. Акт дефекации безболезнен. Стул от 2—3 до 10—15 раз в сутки. Иногда при энтеритах поносы могут отсутствовать, наблюдаются запоры.

Для хронического энтерита характерна непереносимость молока, нередко после его употребления появляются боли в животе, усиливается понос. Вначале при энтеритах обнаруживаются лишь симптомы, характеризующие изменения в системе пищеварения: обложен язык, живот вздут и болезнен в мезогастральной области (по данным А. Я. Губергрица и В. Н. Шмакова, в 94% случаев). Характерно громкое урчание и плеск в слепой кишке, болезненность в зоне слева и выше пупка, в области подвздошной кишки.

Постепенно больные худеют, появляются признаки обезвоживания, интоксикации, появляются трофические расстройства. У некоторых больных обнаруживаются признаки демпинг-синдрома, витаминной недостаточности, понижается тургор кожи, появляются боли в мышцах, суставах, костях, иногда неприятные ощущения в области сердца. Характерны ангулярный стоматит, своеобразный дерматит кожи лица, признаки эндокринной недостаточности. Хронические энтериты гематологически чаще всего проявляются дефицитом железа. Мегалобластная анемия бывает реже. Запасы витамина В₁₂ в организме очень велики. Нарушение всасывания витамина В₁₂ проявляется лишь на 3—4-й год болезни. Дефицит фолиевой кислоты может проявиться раньше.

Стул у больных обильный, неоформленный, нередко светло-желтый. В кале обнаруживается непереваренная пища и слизь. Для энтеритов характерно увеличение количества жира в кале.

Рентгенологически при хроническом энтерите обнаруживаются признаки нарушения тонуса тонкой кишки, изменение рельефа слизистой оболочки кишки. Нередко обнаруживаются, утолщенные, грубые, отечные складки. Иногда при хронических энтеритах обнаруживается низкий уровень жидкости, что бывает связано с усилением брожения, нарушением всасывания в тонкой кишке и значительной экссудацией.

Больные поступают в гематологическую клинику с диагнозом: анемия неясного генеза. Обнаруживается гипохромия эритроцитов, низкое содержание железа. При помощи ⁵¹Сг кровопотери обычно выявить не удается. Помогает в диагностике исследование всасывания радиоактивного железа. При постгеморрагических железодефицитных анемиях всасывание железа, как правило, резко возрастает. При хроническом энтерите кишечное всасывание железа резко снижается.

Больная П., 45 лет, с 1971 г. жалуется на боли в животе, метеоризм, тошноту, поносы, чередующиеся с запорами. С 1976 г. отмечается умеренная железодефицитная анемия. В 1978 г. было обморочное состояние. Содержание гемоглобина снизилось до 85 г/л (8,5 г%), цветовой показатель 0,7. Лечилась длительно препаратами железа для внутреннего приема без эффекта. При поступлении в клинику в марте 1979 г. состояние больной удовлетворительное. Жалобы на боли в животе, иногда поносы. Живот умеренно вздут, болезнен в эпигастральной области, в области пупка и по ходу толстой кишки. Печень и селезенка не пальпируются. При гастроскопии выявлена картина гастродуоденита. Обнаружена небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Гинекологической патологии не выявлено. Менструации по 3 дня через 28 дней. необильные. Анализ крови: Hb 85 г/л (8,5 г%), эр. $4 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,63, СОЭ 36 мм/ч, ретикулоц. 2%, тромбоц. $300 \cdot 10^9$ /л, л. $4,2 \cdot 10^9$ /л, п. 8%, с. 52%, э. 2%, лимф. 30%, мон. 8%. Железо сыворотки 9 мкмоль/л (50 мкг%).

Кровопотери из желудочно-кишечного тракта (при помощи ⁵¹Сг) не выявлено. При исследовании всасывания железа было установлено, что у больной восалось 6,3% от принятой дозы, что значительно ниже нормы.

При рентгенологическом исследовании пищевода, желудка и тонкой кишки установлено следующее: пищевод свободно проходим и не изменен, желудочный пузырь прозрачен, складки слизистой оболочки прослеживаются на всем протяжении. Форма, размеры и положение желудка в пределах нормы; привратник раскрывается своевременно. Луковица двенадцатиперстной кишки обычных размеров, складки слизистой оболочки широкие; просвет двенадцатиперстной кишки шире обычного. Тощая кишка в области П. duodeno-jejunalis раздута газом. Проксимальные отделы тощей кишки кое-где расширены, образуя резервуары контрастного вещества, кое-где сужены. Нормального рельефа слизистой оболочки тощей кишки проследить не удается. Нижележащие отделы тощей кишки тоже значительно расширены, и в этих отделах длительно задерживается бариевая взвесь. Прохождение бария в тощей кишке своевременное. Остатков бария в тонкой кишке нет. Толстая кишка на всем протяжении заполнена барием. Заключение: рентгенологическая картина хронического энтерита.

Назначены соответствующая диета и препараты железа для парентерального введения. Содержание гемоглобина повысилось до 120 г/л (12 г%). Состояние больной удовлетворительное.

Нарушение всасывания железа наблюдается при тропических энтеритах типа спру. Описано нарушение кишечного всасывания железа при некоторых эндокринных заболеваниях, в частности при синдроме Турнера [Miale et al., 1978]. При этом у больных нередко выявляется снижение содержания сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности и гипохромная анемия.

Следует иметь в виду, что нарушение кишечного всасывания — сравнительно редкая причина дефицита железа и что железодефицитная анемия не развивается в результате ахилического гастрита.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ АТРАНСФЕРРИНЕМИЯ

Наследственная атрансферринемия была впервые описана Neilmeyer с соавт. в 1961 г. Авторы наблюдали девочку с тяжелой гипохромной анемией, низким содержанием железа в сыворотке и высоким содержанием железа в печени. В дальнейшем атрансферринемия была описана в Чехословакии [Cap, 1968], Японии [Sakata, 1969; Goya et al., 1972], Мексике [Lorena et al., 1974].

Патогенез заболевания пока неясен. Речь идет либо о количественном нарушении выработки трансферрина, либо о синтезе нестабильного белка с измененным аминокислотным составом. Железо, связанное с трансферрином, поступает в костный мозг и фиксируется на мембране эритрокариоцитов. В случае низкого содержания трансферрина железо комплексируется в сыворотке с другими белками и не передается эритрокариоцитам.

Синтез гемоглобина резко нарушается. Железо при этом откладывается в печени, в связи с чем общее количество железа в организме увеличивается.

Характер наследования атрансферринемии аутосомный рецессивный. У родителей, здоровых братьев и сестер выявляется снижение уровня трансферрина, однако без признаков малокровия. В одном из описаний атрансферринемия выявлена у сестры пробанда.

Клиническая картина наследственной атрансферринемии характеризуется признаками анемии — слабостью, утомляемостью в течение многих лет, бледностью; отмечается увеличение размеров печени, анемический систолический шум в области верхушки сердца.

Большая описанная Neilmeyer, умерла в возрасте 7 лет. Девочка страдала тяжелыми инфекциями, задержкой роста. На вскрытии обнаружен гемосидероз печени, поджелудочной железы, почек, миокарда. При этом костный мозг был беден железом. У детей, описанных в других сообщениях, не было склонности к инфекциям.

Степень анемии у больных различна: содержание гемоглобина от 32 г/л (3,2 г%), до 91 г/л (9,1 г%) и выше, цветовой показатель — от 0,38 до 0,65. Содержание железа сыворотки во всех случаях было резко снижено — от 1,6 до 6,8 мкмоль/л (9—38 мкг%). Общая железосвязывающая способность сыворотки была очень низкой — 4,3—14,6 мкмоль/л (24—81 мкг%). Содержание трансферрина сыворотки снижено до 44 мг/л (при норме 2—3 г/л). Всасывание железа из желудочно-кишечного тракта оказалось повышенным, как и при других формах железодефицитных анемий. Отмечено снижение включения радиоактивного железа в эритроциты. Goya, исследовавший продолжительность жизни меченого трансферрина, установил, что при атрансферринемии она нормальна.

Диагноз атрансферринемии в опубликованных немногочисленных наблюдениях основывался на том, что железодефицитная анемия у ребенка не поддавалась лечению препаратами железа. Содержание железа сыворотки было сниженным, железосвязывающая способность сыворотки оказалась также резко сниженной, тогда как обычно при железодефицитной анемии общая железосвязывающая способность повышается. Пункционная биопсия печени выявляет большое количество железа, в то время как при железодефицитной анемии содержание железа в печени резко снижается. Более точным критерием диагноза является определение трансферрина, а не железосвязывающей способности, так как железо может связываться в сыворотке не только трансферрином.

При дифференциальной диагностике следует помнить о возможности снижения железосвязывающей способности сыворотки при ряде состояний. Прежде всего снижение уровня трансферрина характерно для анемий, обусловленных инфекцией и воспалением, однако снижение уровня общей железосвязывающей способности при инфекции и воспалении бывает сравнительно небольшим, общая железосвязывающая способность сыворотки обычно не ниже 18 мкмоль/л (100 мкг%). Анемия у больных с инфекцией и воспалением чаще нерезко выражена, цветовой показатель не ниже 0,7, анемия появляется у больных не в раннем детстве, а в период инфекции и воспаления.

Снижение уровня трансферрина наблюдается при циррозах печени в связи с нарушением синтеза в печени этого белка. Oliva с соавт. (1968) описали случай липоидного нефроза у мальчика, при котором обнаружена анемия с умеренной гипохромной и почти полным отсутствием трансферрина в связи с большим выделением его с мочой.

Лечение атрансферринемии может проводиться трансфузиями свежей плазмы или очищенного и концентрированного трансферрина. Goya показал, что трансферрин, введенный больному, исчезает из сыворотки почти полностью через неделю. Введение малой дозы трансферрина, по данным Goya, не оказывает влияния на показатели красной крови. Лишь после введения 1 г трансферрина авторы наблюдали подъем гемоглобина с 78 г/л (7,8 г%) до 100 г/л (10 г%); повысился уровень эритроцитов, сывороточного железа, увеличилось содержание ретикулоцитов, количество эритроидных клеток костного мозга, появились сидеробласты в нормальном количестве (до этого они не определялись). Через 6 мес содержание гемоглобина у больного снизилось до 56 г/л (5,6 г%), повторное введение 1 г трансферрина оказало положительное действие. Повторное введение трансферрина или плазмы целесообразно проводить каждые 3—4 мес, учитывая продолжительность жизни эритроцитов.

АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С АНТИТЕЛАМИ К ТРАНСФЕРРИНУ

В 1977 г. Westerhausen и Meuret описали больную 71 года с умеренной анемией, высоким содержанием железа сыворотки (144 мкмоль/л, или 800 мкг%) и отложением железа в органах. У больной была увеличена печень. При лапароскопии выявлена картина пигментного цирроза, гистологически — значительное отложение железа как в гепатоцитах, так и в купферовских клетках. Имелись и другие признаки гемосидероза: картина сахарного диабета, темная кожа. При этом в костном мозге выявлялось раздражение красного ростка и малое количество сидеробластов. В макрофагах костного мозга практически отсутствовал гемосидерин.

При исследовании сыворотки выявлен М-градиент в области β-глобулинов. В состав М-градиента входил моноклональный иммуноглобулин G с легкими цепями κ, находящийся в комплексе с двумя молекулами трансферрина; 67% железа сыворотки было связано с этим комплексом. С трансферрином, не входящим в комплекс, было связано всего 10% железа, тогда как в норме с трансферрином связывается 95% железа сыворотки. Процент утилизации радиоактивного железа для эритропоэза оказался сниженным.

Значительное улучшение было получено после применения преднизолона и азатиоприна. Изменилась окраска кожи, уменьшилось количество железа в печени, снизилось содержание железа с 144 до 45 мкмоль/л (с 800 до 250 мкг%). Нормализовался уровень гемоглобина. Снизилось количество железа, связанного с комплексом, и увеличилось количество металла, связанного со свободным трансферрином. Течение сахарного диабета не изменилось.

Таким образом, при данном заболевании имел место дефицит железа в костном мозге при его избытке в плазме.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ РЕУТИЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗА

Shahidi и соавт. (1964) описали двух детей из одной семьи (брат 12 лет и сестра 5 лет) с выраженной гипохромной анемией. Содержание гемоглобина было 66–79 г/л (6,6–7,9 г%), содержание железа сыворотки было несколько повышенным — 31–45 мкмоль/л (170–250 мкг%), содержание протопорфирина эритроцитов повышенным. Общая железосвязывающая способность сыворотки оказалась нормальной. Содержание фетального гемоглобина и гемоглобина Аз — в пределах нормы. В костном мозге не было сидеробластов, отсутствовали макрофаги, содержащие железо. Функция трансферрина была нормальной. При пункционной биопсии печени установлено, что паренхиматозные клетки переполнены железом, тогда как макрофаги печени (купферовские клетки) совершенно не содержат железа.

По всей вероятности, речь идет о наследственном дефекте вхождения железа после разрушения эритроцитов в макрофаги, откуда оно в основном и используется для эритропоэза. Паренхиматозные клетки печени значительно медленнее отдают железо.

Глава 4 ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение железodefицитной анемии в подавляющем большинстве случаев — простая и благодарная задача. К сожалению, далеко не всегда железodefицитную анемию лечат правильно. Современные принципы лечения железodefицитной анемии предусматривают ряд положений.

1. Невозможно купировать железodefицитную анемию без препаратов железа лишь диетой, состоящей из богатых железом продуктов. Это объясняется ограничением возможности всасывания железа из пищевых продуктов. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи при большом содержании железа, — это 2,5 мг/сут. Из солевого железа, входящего в состав лекарства, может всосаться в 15–20 раз больше железа. Тем не менее пища должна быть полноценной, содержать достаточное количество хорошо всасываемого железа и достаточное количество белка.

Если исходить из данных о плохом всасывании железа, входящего в состав продуктов растительного происхождения, и помнить, что лучше всего всасывается железо, входящее в состав гема, больным железodefицитной анемией прежде всего рекомендуется употребление большого количества мясных продуктов. Совершенно неоправданна рекомендация употреблять в пищу при железodefицитной анемии сырую или почти сырую печень.

Сырая печень была рекомендована Minot, Murphy в 1926 г. для лечения анемии, которая тогда называлась пернициозной. Печень содержит в высокой концентрации витамин B₁₂, значительное количество железа в виде ферритина, гемосидерина, а также в виде гема, входящего в ферменты. Ферритин и гемосидерин всасываются хуже белков, содержащих гем, поэтому всасывание железа печени хуже, чем железа, входящего в состав мяса. Железо печени не изменяется при кулинарной обработке, поэтому бессмысленно рекомендовать больным сырую печень, не говоря о том, что сырая печень нередко является источником глистных инвазий и тяжелых сальмонеллезных инфекций.

С точки зрения современных представлений о всасывании пищевого железа нельзя считать оправданным назначение большого количества яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо.

2. При железодефицитной анемии не следует прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний. Во многих руководствах при железодефицитных анемиях рекомендуют производить гемотрансфузии. Однако при этом существует большая опасность заражения вирусом сывороточного гепатита и инфекционного мононуклеоза [Гаврилов О. К и др., 1980]. По данным различных авторов, частота сывороточного гепатита составляет от 0,5 до 20%. По данным Т. В. Голосовой с соавт., австралийский антиген выявляется у 0,9—3,2% доноров. Wallace (1977) показал, что отстранение от дачи крови доноров с положительной реакцией на Hb-антиген снижает заболеваемость лишь на 25%. В США от трансфузионного гепатита ежегодно умирают не менее 3000 человек [Gordon, Johnston, 1978]. Кроме того, переливание эритроцитов иммунизирует больного отсутствующими у него антигенами, что имеет особенно большое значение при гемотрансфузиях девушкам и молодым женщинам. Эта иммунизация может повлиять на течение беременности в дальнейшем, иногда через много лет. В случае, если у мужа больной будет выявлен отсутствующий у нее антиген, которым ее иммунизировали в прошлом при гемотрансфузии, и этот антиген унаследует ребенок, возможны выкидыши, мертворождения, гемолитическая болезнь новорожденных.

Кроме того, несмотря на то что с перелитой кровью в организм попадает значительное количество эритроцитов, по всей вероятности, утилизация железа, содержащегося в чужой крови, отличается от утилизации железа при разрушении собственных эритроцитов. Возможно, имеет значение различие в механизме гемолиза. Так, железо, разрушаемое в макрофагах, используется повторно очень быстро. В то же время при внутрисосудистом разрушении эритроцитов железо, входящее в комплекс гемоглобин — гаптоглобин, откладывается в клетках паренхимы, и утилизация такого железа идет очень медленно.

Критерием жизненных показаний к гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а общее состояние больного, состояние гемодинамики. Кроме того, гемотрансфузии должны применяться в тех случаях, когда больным с выраженной анемией, но без нарушения гемодинамики в ближайшее время предстоит операция или роды. Например, больной, поступивший в клинику с железодефицитной анемией, связанной с меноррагией, при содержании гемоглобина 58 г/л (5,8 г%), эритроцитов $3 \cdot 10^{12}/л$ и удовлетворительном общем состоянии гемотрансфузии не показаны, однако если у такой больной заподозрен рак шейки матки и необходима срочная операция, следует провести несколько гемотрансфузий для подготовки к срочной операции. В то же время если больной при тех же показателях крови предстоит плановая операция по поводу фибромиомы матки и при этом нет подозрений на злокачественную опухоль, гемотрансфузии не показаны. Рекомендуется подготовить больную к плановой операции препаратами железа, поднять уровень гемоглобина до удовлетворительных показателей.

Трансфузия эритроцитов рекомендуется в тех случаях, когда беременная прибывает с очень низким уровнем гемоглобина в родильный дом, в родах или за 1—2 дня до родов. Гемотрансфузии не показаны беременным на более ранних сроках (до 34 нед), когда нет жизненных показаний к гемотрансфузии. Неоднократно приходилось сталкиваться с тяжелыми трансфузионными осложнениями при гемотрансфузиях, принятых без показаний. Иногда следствием этих трансфузионных осложнений бывают выкидыши и преждевременные роды. Трудно определить уровень гемоглобина, при котором показаны трансфузии эритроцитарной массы. Этот уровень определяется общим состоянием больного, степенью компенсации малокровия. Чаще всего приходится прибегать к гемотрансфузиям лишь при падении гемоглобина ниже 40—50 г/л (4-5%).

3. Лечение железодефицитных анемий следует проводить препаратами железа. Во многих руководствах до сих пор рекомендуют при лечении железодефицитных анемий, кроме препаратов железа, применять витамины B₁₂, В₆, фолиевую кислоту. Однако назначение этих препаратов при железодефицитной анемии не оправдано. Витамин B₁₂ при нормальном содержании в организме через короткий промежуток времени окисляется почти полностью в моче. Назначение витамина B₁₂ необходимо лишь при его недостатке в организме. При дефиците железа, как правило, дефицита витамина B₁₂ не наблюдается. Витамин B₆ участвует в синтезе порфиринов, а следовательно, гема. Он оказывается эффективным при некоторых формах наследственных анемий, связанных с нарушением синтеза порфиринов. Однако при достаточном содержании этого витамина в организме, при нормальной активности фермента пиридоксалькиназы, необходимой для образования кофермента витамина B₆ — пиридоксальфосфата, при нормальной активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, избыток витамина B₆ не ускоряет синтеза порфиринов. Кстати, такое ускорение и не требуется, так как при железодефицитной анемии увеличено количество свободного протопорфирина эритроцитов как за счет недостатка металла, с которым должен связываться протопорфирин, так и за счет избыточного синтеза протопорфирина, что характерно для болезни. Бессмысленно рекомендовать при железодефицитной анемии препара-

ты печени, так как содержание железа в них низкое, а никакого активирующего действия на утилизацию железа эти препараты не оказывают.

Неоправданно также применение при железодефицитной анемии препаратов меди. Медь участвует в синтезе гема, но ее недостатка в организме при железодефицитной анемии не наблюдается. По нашей просьбе А. Я. Мандельбаум проверил эффективность терапии у 5 групп женщин с железодефицитной анемией, которые были распределены по случайному признаку. Больные первой группы получали лактат железа с аскорбиновой кислотой, второй группы — ту же дозу железа в сочетании с инъекциями витаминов В1, В6, В12 и приемом фолиевой кислоты и сульфата меди. Больные третьей группы получали, кроме железа и аскорбиновой кислоты, витамин В1 и В6; больные четвертой группы, кроме препаратов железа, получали витамин В12 и фолиевую кислоту; больные пятой группы получали сульфат меди. Во всех 5 группах, были практически одинаковыми скорость прироста гемоглобина, продолжительность лечения до нормализации гемоглобина, средний прирост содержания железа.

4. Лечить железодефицитную анемию следует в основном препаратами для внутреннего приема.

Препараты железа для инъекций следует применять лишь по специальным показаниям. Это связано с рядом обстоятельств. Прежде всего препараты железа для парентерального введения (феррум-Лек, ектофер) нередко дают аллергические реакции. Описаны тяжелые реакции вплоть до смертельного анафилактического шока. Реакции бывают особенно тяжелыми при внутривенном введении лекарств. Кроме того, при внутримышечном введении препаратов железа нередко инфильтраты в местах введения лекарства, нередко абсцессы в ягодичной области. В гематологической клинике приходится нередко наблюдать развитие тя-

желых осложнений в тех случаях, когда препараты железа для парентерального введения применяли не при железодефицитных анемиях, а при других гипохромных анемиях, при которых содержание железа в организме повышено, например, при талассемиях или реже при анемиях, связанных с нарушением синтеза порфиринов. Ошибочное применение при этих формах препаратов железа для инъекций может привести к тяжелым последствиям; избыточное количество железа у этих больных откладывается в печени, поджелудочной железе, мышце сердца, надпочечниках, половых органах и приводит к картине тяжелого сидероза. При ошибочном назначении препаратов железа внутрь происходит небольшое всасывание избытка железа и никогда не наблюдается тяжелых последствий.

Лечение препаратами железа должно начинаться лишь после того, как врач убедился, что речь идет о железодефицитной, а не о другой форме анемии. Неоднократно приходилось наблюдать, что препараты железа назначали врачи при В12-дефицитных анемиях, при различных формах гемолитических анемий, при апластическом синдроме. При этих болезнях в большинстве случаев имеет место избыток железа в организме и препараты железа не показаны.

Препараты железа для внутреннего применения многочисленны, однако не все они одинаково эффективны и хорошо переносятся. В основном в настоящее время применяются соли двухвалентного, закисного железа, так как всасываются они значительно лучше.

Широко использовавшийся ранее препарат — железо, восстановленное водородом (Ferrum reductum), — в настоящее время практически не применяется. Этот препарат исключен из фармакопеи многих стран мира в связи с частыми побочными явлениями при его приеме (рвота, боли в животе, поносы), а также в связи с невысокой эффективностью. Препараты двухвалентного железа всасываются во много раз лучше. Очень плохо всасываются препараты трехвалентного железа. Всасывание препаратов железа усиливается в присутствии аскорбиновой, а также янтарной кислоты.

Хорошо всасывается железо, входящее в состав сульфата, лактата. Сульфат железа является составной частью отечественного препарата феррокаль. В 1 таблетке феррокаля содержится 0,2 г сульфата железа (44 мг железа), 0,1 г фруктозодифосфата и 0,02 г церебралцитина. Фруктоза способствует более активному всасыванию железа. Препарат выпускается в виде драже в оболочке. Препарат высокоэффективен и хорошо переносится.

Ферроплекс (ВНР) состоит из сульфата железа и аскорбиновой кислоты, хорошо переносится. Его единственным недостатком является малая доза железа в одной таблетке (50 мг сульфата железа — 11 мг железа). Препарат выпускается в таблетках в оболочке.

Конферон (ВНР) содержит 250 мг сульфата железа (51 мг железа). Выпускается в капсулах, в которых также содержится натриевая соль янтарной кислоты, усиливающая всасывание. Препарат хорошо переносится.

Лактат железа входит в состав отечественного препарата гемостимулин, который содержит 250 мг лактата железа (51 мг железа). Однако, кроме лактата железа, в гемостимулин входит сухой гематоген, сульфат меди. Таблетки крупные, без оболочки, неприятные на вкус; многие больные их плохо переносят. У значительного числа больных (около 40%) наблюдаются диспепсические расстройства.

Лактат железа входит также в препарат фитоферролактол, который содержит достаточную для лечения дозу железа, однако препарат не должен применяться, так как фитин, входящий в том же количестве в таблетку, резко нарушает всасывание железа. непригоден для практики препарат коферид, содержащий соль трехвалентного железа.

Хорошо всасывается железо из формы глицинсульфата. Глицинсульфат железа входит в состав препарата орферон, выпускаемого югославской промышленностью.

Хлорид железа является составной частью препарата сироп алоэ с железом. Инструкции рекомендуют использовать 1/2—1 чайную ложку на прием. Чайная ложка содержит 10 мг хлорида железа, т. е. 2,5 мг железа. Доза очень мала, препарат плохо всасывается; часто возникают диспепсические расстройства, поэтому применять препарат нецелесообразно.

Ферамид — комплексное соединение железа с амидом никотиновой кислоты. Используют в педиатрической практике; побочные явления при приеме ферамида наблюдаются редко. Недостатком является малая доза железа в крупной таблетке (0,1 г).

Ферроцерон — натриевая соль орто-карбоксобензоил-биоциклопентадиенил железа. В таблетке, содержащей 0,3 г лекарства, содержится 40 мг железа. Препарат по эффективности соответствует феррокалю, однако при его приеме наблюдаются диспепсические расстройства и небольшая дизурия. Препарат окрашивает мочу в ярко-красный цвет. Сложность структуры ферроцерона обуславливает его высокую стоимость.

Югославская промышленность выпускает два препарата железа с пролонгированным действием. Эффективность ферро-градюмета связана со своеобразным строением нерастворимой таблетки, из лакун которой через мелкие отверстия постепенно поступает железо. Железо в феоспане располагается в мелких капсулах, помещенных в большие капсулы. Скорость растворения мелких капсул неодинакова, что и определяет пролонгированный эффект всасывания. В обоих препаратах железо двухвалентное и находится в форме сульфата.

Доза препаратов железа должна быть достаточной для получения эффекта, но не избыточной, чтобы не вызвать у больного диспепсических расстройств. Феррокаль (или гемостимулин) дают по 2 таблетки 3 раза в день. Оба препарата целесообразно назначать вместе с аскорбиновой кислотой (0,1—0,2 г на прием), а не соляной, как это часто рекомендуется. Препараты железа лучше давать до еды, так как при этом они лучше всасываются. При плохой переносимости пероральных препаратов железа их можно давать во время или после еды, но всасывание их при этом ухудшается. Не следует запивать препараты железа чаем, так как танин, содержащийся в чае, образует с железом соединение, которое не всасывается [Disler et al., 1975; De Alarcon et al., 1979]. Ферроплекс, учитывая меньшее количество железа в этом препарате и хорошую его переносимость, может быть рекомендован в большей дозе — 8—9 таблеток в сутки. Доза конферона такая же, как феррокаля, — 6 капсул в сутки. Ферроплекс и конферон не требуется назначать в сочетании с аскорбиновой кислотой, так как ферроплекс содержит аскорбиновую кислоту, а конферон — соль янтарной кислоты.

Эффект от лечения препаратами железа наступает постепенно. Клинические признаки улучшения появляются значительно раньше, чем происходит нормализация уровня гемоглобина. Это связано с поступлением железа в ферменты, дефицит которых обуславливает мышечную слабость.

Подъем уровня ретикулоцитов отмечается на 8—12-й день от начала лечения. Содержание гемоглобина чаще всего начинает расти через 3—3,5 нед. от начала лечения. Не следует ждать постепенного подъема гемоглобина сразу после начала применения препаратов железа. Следует предупредить больных, что эффект от лечения препаратами железа проявляется не в первую и даже не во вторую неделю и часто наступает скачком. У большинства больных полная нормализация уровня гемоглобина, эритроцитов, нейтрофилов наступает обычно к исходу 4-й или 5-й недели от начала лечения.

Не прекращать лечения препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов — основное правило. В этот период после недельного перерыва содержание железа сыворотки остается сниженным, хотя чаще всего оно ненамного выше исходного уровня. При помощи десфералового теста и определения ферритина сыворотки было установлено, что нормализация гемоглобина — это еще не нормализация запасов железа. Необходимо продолжение лечения препаратами железа для пополнения его запасов. Мы рекомендуем после полной нормализации уровня гемоглобина проводить курс, закрепляющий результаты лечения. Больному назначают тот же препарат, который он получал до этого, но в значительно меньшей дозе, например, феррокаль в дозе 2 таблетки в сутки или ферроплекс в дозе 3 таблетки в сутки. Такое лечение рекомендуется проводить в течение 3 мес. У ряда больных нормализация уровня железа наступает через 2 мес, но чаще запасы железа становятся нормальными позже.

После такого курса лечения в случае продолжающейся кровопотери рекомендуется в течение нескольких дней месяца возмещать то количество железа, которое было потеряно сверх возможности всасывания железа из пищи. Так, при продолжающихся обильных и длительных менструальных кровопотерях после окончания менструации рекомендуется в течение 6—7 дней назначать препараты железа (феррокаль по 2 таблетки в день или ферроплекс по 3 таблетки в день). Такое лечение можно проводить в течение полугода. В случае продолжающихся больших кровопотерь после этого рекомендуется в течение месяца каждого года проводить профилактические курсы лечения препаратами железа. Дозы зависят от величины кровопотери, содержания гемоглобина и железа сыворотки. При наличии грыжи пищевого отверстия и кровопотери из эрозий кардиального отдела желудка у пожилых людей рекомендуется после окончания ударного курса лечения препаратами железа и нормализации уровня гемоглобина провести трехмесячный курс, закрепляющий результаты лечения, а затем в определенные дни месяца (например, первая неделя месяца) постоянно принимать препараты железа.

Перенесенная в прошлом операция — резекция 2/3 желудка — не является основанием к назначению препаратов железа для инъекций. После операции по Бильрот I, при которой двенадцатиперстная кишка не выключена, всасывание препаратов железа происходит так же, как в норме. У лиц, перенесших в прошлом операцию с выключением двенадцатиперстной кишки (Бильрот II), также нередко удается получить эффект от энтерального лечения препаратами железа, хотя при недостаточной их эффективности в течение 5—6 нед и при доказанном отсутствии энтеральной кровопотери может быть поставлен вопрос о лечении препаратами железа для инъекций. Инъекционную терапию назначают лицам, перенесшим гастрэктомию, обширные резекции тонкой кишки, а также лицам, страдающим тяжелыми энтеритами с нарушением кишечного всасывания.

Для парентерального введения железа в нашей стране используется в основном три препарата: феррум-Лек, ектофер и фербитол. В отличие от препаратов для внутреннего приема железо в инъекционных препаратах всегда в трехвалентной форме.

Феррум-Лек для внутримышечного введения — соединение окиси трехвалентного железа с полиизо-мальтозой (низкомолекулярное производное полисахарида декстрана). В 1 ампуле (2 мл) феррум-Лек для внутримышечного введения содержится 100 мг железа. От места инъекции железо распространяется по лимфатической системе.

Феррум-Лек для внутривенного введения — коллоидный раствор, в котором железо связано с натрий-сахаратным комплексом. Железо медленно освобождается из комплекса. В 1 ампуле (5 мл) содержится 100 мг железа.

Общую дозу препарата для внутримышечного введения (в ампулах) рассчитывают по формуле:

$$K \cdot (100 - Д) \cdot 0,0066,$$

где K — масса тела больного (кг), $Д$ — содержание гемоглобина (г/л). Рекомендуется вводить препарат по 2 мл ежедневно или через день.

При расчете количества ампул феррум-Лек для внутривенного вливания также можно пользоваться приведенной выше формулой, но обычно в первый день вводят 1/2 ампулы (2,5 мл), во второй день — ампулу (5 мл), в 3-й день — 2 ампулы (10 мл — 200 мг железа). После 3-го дня рекомендуется применять препарат 2 раза в неделю по ампуле до достижения общей дозы.

Ектофер — сорбитовый цитратный комплекс железа. Отечественный препарат фербитол также представляет собой сорбитовый комплекс железа. В одной ампуле обоих препаратов в 2 мл содержится 100 мг железа. Установлено, что 60% железа, введенного в виде препарата ектофера внутримышечно, через 3 ч после инъекции проникают в кровь. Препарат ектофер менее аллергенен, чем феррум-Лек, однако и этот препарат иногда вызывает тяжелые аллергические реакции и нередко вызывает образование инфильтратов на месте инъекции. В табл. 3 показан расчет дозы ектофера и фербитола в зависимости от массы тела больного и степени анемии.

Недостаточная эффективность лечения препаратами железа при железодефицитной анемии говорит либо о продолжающейся кровопотере, либо о какой-то редкой форме железодефицитной анемии (например, изолированный легочный сидероз), требующей серьезного исследования, либо у больного диагноз поставлен неверно и имеется избыток железа в организме, а не недостаток его, несмотря на гипохромию эритроцитов.

Таблица 3. Расчет дозы ектофера и фербитола

		Общее число доз на курс в зависимости от уровня гемоглобина, г/л							
		53	60	68	75	83	90	98	105
30	1,0	24	22	20	18	16	14	12	10
40	1,0								
50	1,5								
60	2,0								
70	2,0								
Более 70	2,0								

При лечении легочного сидероза и синдрома Гудпасчера речь идет, с одной стороны, о железодефицитной анемии, трудно поддающейся терапии, но требующей железозаместительного лечения, с другой — о тяжелом, по-видимому, аутоиммунном заболевании, требующем серьезной иммунодепрессивной терапии.

Лечение преднизолоном оказывает определенный эффект при изолированном легочном сидерозе, но бывает значительно эффективным при синдроме Гудпасчера, хотя у некоторых больных лечение оказывается успешным [Алмазов В. А. и др., 1972]. По нашим данным, несомненный эффект оказывает сочетание лечения преднизолоном с антикоагулянтными препаратами (гепарин, курантил), с иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфан). Доза циклофосфана — 400 мг через день, на курс 8—10 г. Естественно, что лечение иммунодепрессантами должно проводиться под контролем белой крови. При снижении количества лейкоцитов до $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ лечение циклофосфаном должно быть временно прекращено. За последнее время появились работы, в которых показана эффективность комбинированного лечения массивным плазмаферезом в сочетании с иммунодепрессантной терапией [Rossen et al., 1976; Johnson et al., 1978]. При помощи плазмафереза из плазмы выводятся наработанные антитела, а иммунодепрессантные препараты ограничивают производство новых. Не следует забывать о необходимости применения препаратов железа. Остается открытым вопрос о применении десферала, выводящего из организма железо. Ясно, что этот препарат не может оказать лечебного действия в отношении анемии; более того, он выводит из организма необходимое для эритропоэза железо. Однако если десферал может мобилизовать железо, которое откладывается в виде гемосидерина в макрофагах в легких, в дальнейшем может уменьшаться опасность фиброза легочной ткани. Лишь в одной работе было показано, что у больной с изолированным легочным сидерозом после введения десферала с мочой выделилось больше железа, чем до введения десферала. Однако известно, что десферал мобилизует железо, которое выходит из клеток. В связи с тем что из макрофагов легких железо не может выходить, представляется маловероятной возможность удаления при помощи десферала железа из легочной ткани.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика дефицита железа в организме должна проводиться при наличии признаков скрытого дефицита железа без малокровия, а также при наличии условий для развития дефицита железа, например у доноров, постоянно сдающих кровь (особенно у женщин), у беременных, особенно если до беременности у женщин были обильные и длительные менструации и если беременности следуют одна за другой с небольшим интервалом. Профилактическое применение препаратов железа необходимо у всех женщин, у которых в течение многих лет менструации продолжаются более 5 дней.

Дефицит железа часто развивается у детей, рожденных от матерей с дефицитом железа, у недоношенных детей и детей, рожденных при многоплодной беременности. Дефицит железа часто развивается у девушек в период полового созревания, особенно при быстром росте, при усиленных занятиях спортом за счет увеличения массы мышц, содержащих железо, при недостаточно хорошем питании. Дефицит железа, как правило, наблюдается при постоянных и трудноустраняемых источниках кровопотери, таких, как грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пожилых людей, дивертикулез кишечника. Часто наблюдается дефицит железа при носовых кровотечениях, связанных с болезнью Рандю — Ослера.

Для профилактики используют малые дозы препаратов железа. В то же время для профилактики дефицита железа необходимо, чтобы пища содержала достаточное количество всасываемого железа — прежде всего мяса. Опубликовано большое число работ об использовании пищевых продуктов, обогащенных солями железа; такие продукты используются для вскармливания детей младшего возраста [Andelman, Sered, 1966; Monsen et al., 1967].

В. Н. Петров представил данные о профилактике скрытого дефицита железа при помощи желеиногo мармелада, содержащего 12—25 мг сульфата закисного железа.

Для профилактики анемии у беременных, у постоянных доноров, у лиц, постоянно теряющих кровь, целесообразно назначать 1—2 таблетки ферроплекса в день. Беременным, у которых вероятен скрытый дефицит железа, препараты железа целесообразно в малых дозах принимать в течение всего срока беременности и лактации. А. Я. Ярошевский и соавт. (1970) рекомендовали для профилактики дефицита железа у доноров лимитировать у женщин сдачу крови до 1—2 раза в год и у мужчин до 2—3 раз в год. После кровосдачи назначают прием небольших доз препаратов железа в течение 2 нед. В случае выявления отчетливого дефицита железа В. Н. Петров рекомендует более продолжительные курсы лечения препаратами железа (до 1—1,5 мес). Отдельным лицам рекомендуется пропускать очередную кровосдачу.

Глава 5 АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ИЛИ

УТИЛИЗАЦИИ ПОРФИРИНОВ

Наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, характеризуются гипохромной анемией, высоким содержанием железа в организме и гемосидерозом органов. Наследственные анемии этого типа встречаются сравнительно редко, преимущественно у мужчин. Приобретенные формы обычно обусловлены интоксикацией, чаще свинцовой. Кроме того, синтез порфиринов нарушается при дефиците в организме витамина В6.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В 1945 г. Cooley описал братьев с овалоцитозом, выраженной гипохромией эритроцитов и высоким содержанием железа сыворотки. Болезнь была выявлена только у мужчин в 5 поколениях. В 1949 г. Mills и Lucia сообщили о двух братьях с гипохромной железорезистентной анемией. У одного из них на вскрытии выявлен гемосидероз органов. В 1957 г. Neimueyer и соавт. опубликовали данные о двух братьях с гипохромной анемией, у которых при исследовании костного мозга были обнаружены в значительном количестве сидеробласты. Neimueyer впервые выдвинул понятие «сидероахрестическая анемия», указывая, что при этом заболевании наблюдаются гипохромия эритроцитов, повышение содержания железа сыворотки, отложение железа в органах с картиной гемосидероза, увеличение числа сидеробластов костного мозга с кольцевым расположением железа. Эти нарушения Neimueyer связывал со снижением активности ферментов, участвующих в синтезе гема.

Термин «сидероахрестическая анемия» нам представляется неудачным. Главным при этой болезни является не нарушение использования железа, а нарушение образования порфиринов. В настоящее время наметилась ошибочная тенденция относить к группе сидероахрестических анемий все случаи, когда в организме обнаруживается много железа. Однако это может быть при самых различных заболеваниях, так как утилизация железа может быть нарушена не только в связи с дефектным синтезом порфиринов, но и при нарушении образования глобина при талассемии, при снижении уровня эритропоэза у больных апластической анемией или при аутоиммунной гемолитической анемии с антителами к эритрокарицитам костного мозга, когда в костном мозге отсутствуют красные ядерные клетки (так называемая парциальная красно-клеточная аплазия). Во избежание терминологической путаницы считаем целесообразным вместо термина «сидероахрестические анемии» использовать термин «анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов».

Патогенез. Наследственное нарушение синтеза порфиринов чаще встречается у мужчин, так как наследование сцеплено с X-хромосомой. Реже встречается другая форма болезни, наследуемая аутосомно-рецессивно; она может наблюдаться у женщин. Neimueyer предположил, что при этом заболевании нарушается активность декарбоксилазы копропорфириногена, осуществляющей синтез протопорфирина из копропорфириногена. Вероятно, чаще наблюдаются формы болезни связанные с нарушением синтеза б-аминолевулиновой кислоты. Такие нарушения обнаруживаются в значительной части случаев анемии у мужчин и, вероятно, во всех случаях анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, у женщин.

Нарушение образования протопорфирина обуславливает невозможность связывания железа и вследствие этого накопление его в организме. Если железо поступает преимущественно в печень, развивается картина ее цирроза; при отложении железа в поджелудочной железе возникает сахарный диабет. Накопление железа в яичках приводит к развитию евнухоидизма, в надпочечниках — к надпочечниковой недостаточности. Отложение железа в мышце сердца вызывает недостаточность кровообращения.

Клинические проявления болезни зависят от выраженности анемии. Жалобы обычно сводятся к слабости, повышенной утомляемости. У больных с детства обнаруживается умеренная гипохромная анемия; с годами степень малокровия обычно увеличивается. Появляются клинические признаки избыточного отложения железа в организме. Может развиваться выраженная мышечная слабость, иногда обнаруживаются признаки сахарного диабета, у части больных определяются боли в животе, неприятные ощущения в области правого подреберья, у некоторых больных — жалобы на одышку, отек ног, сердцебиение.

При объективном исследовании у части больных выявляется темная окраска кожи, увеличенная печень. У одной из наших больных при поступлении в больницу печень выступала из подреберья на 16 см. При длительном течении болезни иногда пальпируется селезенка, однако ее увеличение, как правило, меньшее, чем увеличение печени.

В юности анемия в большинстве случаев бывает сравнительно небольшой — 80—90 г/л (8—9%), однако постепенно содержание гемоглобина снижается до 50—60 г/л (5—6%). Один больной поступил в нашу клинику с содержанием гемоглобина 30 г/л (3%) и цветовым показателем в пределах 0,4—0,6. Содержание ретикулоцитов у больных обычно нормальное или несколько уменьшенное. Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула нормальны до тех пор, пока не развиваются тяжелые изменения со стороны печени. Эритроциты в мазке резко гипохромны, выявляется небольшая мишеневидность, отмечается анизоцитоз,

пойкилоцитоз. В костном мозге отмечается резкое раздражение красного ростка, увеличение количества базофильных эритрокариоцитов и уменьшение количества гемоглобинизированных форм.

Содержание железа сыворотки значительно повышено — 63—99 мкмоль/л (350—550 мкг%). Насыщение трансферрина у большинства больных почти 100%. После внутримышечного введения 500 мг десферала у больных с нарушением синтеза порфиринов выводится 5—10 мг железа в сутки при норме 0,6—1,3 мг/сут. В костном мозге при специальной окраске выявляется большое количество сидеробластов, в большинстве эритрокариоцитов гранулы железа кольцом окружают ядро (рис. 6).

Такое расположение железа связано с тем, что при недостаточном включении железа в молекулу гема металл откладывается в митохондриях, где в норме происходит синтез гема из протопорфирина и железа. При электронной микроскопии обнаруживается, что железо располагается в пространстве между кристами митохондрий. Митохондрии выглядят набухшими, их форма изменена, кристы видны не очень отчетливо [Hammond et al., 1969]. В норме в эритрокариотах людей митохондрий располагаются вокруг ядра. Поэтому расположение гранул железа вокруг ядра говорит о митохондриальном его расположении, а не о плазматическом, как это обычно наблюдается, если в клетке в различных участках обнаруживаются 1—2 гранулы железа. Макрофаги костного мозга содержат также большое количество железа в виде ферритина, значительная часть которого располагается в митохондриях.

Митохондрии, нагруженные железом, изменены не только морфологически, но и функционально. Митохондрии, полученные из нормальных эритрокариоцитов, набухают и лизируются при инкубации в среде, содержащей избыток железа [Cartwright, Deiss, 1975]. Возможно, что избыток железа в митохондриях приводит к разобщению между окислением и фосфорилированием, а это обуславливает внутрикостномозговую гибель эритрокариоцитов и неэффективный эритропоэз.

У части больных анемией, связанной с нарушением синтеза порфиринов, выявляется повышение содержания сахара крови, связанное с отложением железа в поджелудочной железе.

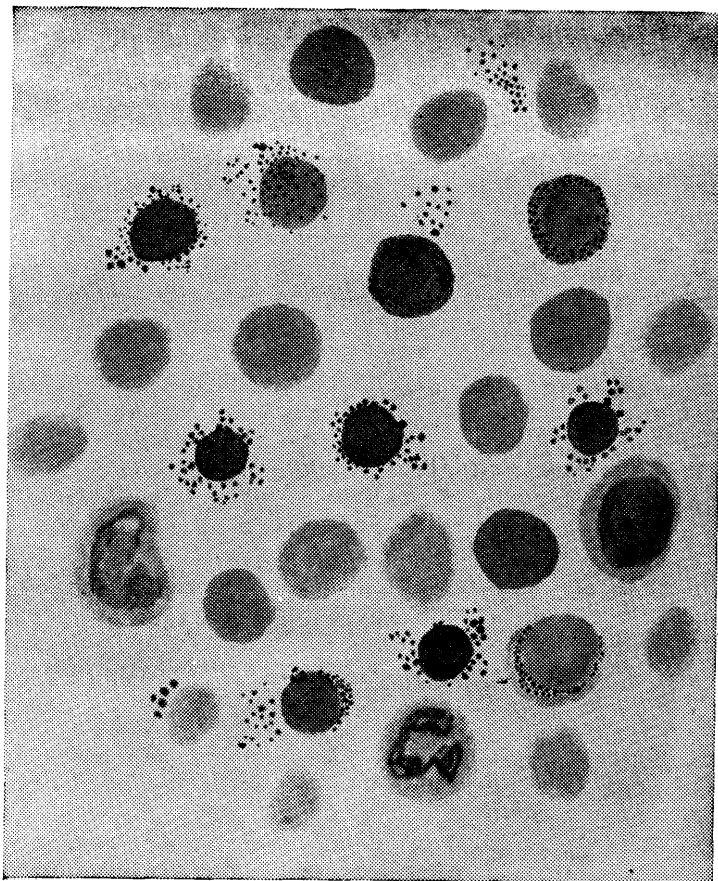


Рис. 6. Сидеробласты с кольцевым расположением ферритина (по М. Г. Абрамову).

При исследовании содержания порфиринов у некоторых больных обнаруживается снижение содержания протопорфирина эритроцитов до 3,6—9 мкмоль/л (2—5 мкг%) при норме 18—89 мкмоль/л (10—50 мкг%) и повышение содержания копропорфирина до 60—75 мкмоль/л (40—50 мкг%) при норме до 12 мкмоль/л (до 8 мкг%). Содержание уропорфирина эритроцитов обычно нормальное. В других случаях бывает снижено содержание как протопорфирина, так и копропорфирина эритроцитов, а также может быть снижено содержание

предшественников порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты. Содержание порфиринов и их предшественников в моче остается нормальным.

Иногда в диагностике помогает исследование биосинтеза порфиринов *in vitro* из δ -аминолевулиновой кислоты. Для проведения этого исследования к эритроцитам больного в буферной среде прибавляют δ -аминолевулиновую кислоту, из которой за 4 ч инкубации при покачивании образуется большое количество порфиринов (уропорфирина, копропорфирина и протопорфирина). По нашим данным [Идельсон Л. И., 1968], при концентрации δ -аминолевулиновой кислоты 0,064 моль за 4 ч инкубации синтезируется от 24 до 553 мкмоль/л (от 19 до 427 мкг%) уропорфирина, от 2640 до 6053 мкмоль/л (от 1760 до 4035 мкг%) копропорфирина и от 277 до 800 мкмоль/л (от 154 до 444 мкг%) протопорфирина. У части больных обнаруживается нормальный синтез уропорфирина и копропорфирина при значительном уменьшении синтеза протопорфирина [Идельсон Л. И., 1968; Neilmeyer, 1965]. У некоторых больных, особенно у женщин, страдающих данной формой болезни, нарушен не синтез порфиринов из δ -аминолевулиновой кислоты, а синтез δ -аминолевулиновой кислоты.

Дифференциальная диагностика. О нарушении синтеза порфиринов можно думать в случаях гипохромной анемии у мужчин с высоким содержанием железа сыворотки. Высокое содержание железа в сыворотке крови при гипохромии эритроцитов может иметь место при талассемиях, которые встречаются во много раз чаще, чем наследственные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов. Так же как и при талассемиях, при анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, обнаруживаются признаки неэффективного эритропоэза, мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация эритроцитов.

Для талассемии более характерно увеличение размеров селезенки; содержание железа сыворотки при талассемии, как правило, ниже, чем при анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов. Для этой формы анемии по сравнению с талассемией более характерны сидеробласты с кольцевым расположением железа. Помогает в диагностике определение содержания порфиринов эритроцитов и исследование биосинтеза порфиринов *in vitro* и δ -аминолевулиновой кислоты. При этом необходимо исследовать содержание фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 для исключения β -талассемии. Следует обратить внимание на характер наследования: для талассемии характерен доминантный тип наследования, т. е. гетерозиготная талассемия обнаруживается в различных поколениях семьи, тогда как для анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, характерно наследование, сцепленное с X-хромосомой, т. е. болеют лишь мужчины одного поколения или через одно — два поколения, причем передает болезнь мать, унаследовав ее либо от отца, либо от матери, которая в свою очередь унаследовала болезнь от своего отца. Иногда при этой форме болезни наблюдается рецессивно-аутосомный тип наследования, при котором могут быть больны один или два члена семьи одного поколения обоего пола.

Низкий цветовой показатель с высоким содержанием железа наблюдается при приобретенных нарушениях синтеза порфиринов, в частности при свинцовом отравлении. Для свинцового отравления характерно наличие базофильной пунктации эритроцитов, мишеневидность, наличие сидеробластов в костном мозге с кольцевым расположением гранул железа, что, как правило, обнаруживается и при наследственном нарушении синтеза порфиринов. Однако при свинцовом отравлении выявляются признаки поражения нервной системы, часто бывают боли в животе, отсутствует увеличение размеров селезенки, иногда наблюдающееся при наследственном нарушении синтеза порфиринов. Из биохимических признаков для свинцового отравления характерно повышение содержания в моче δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина, в эритроцитах — повышение содержания протопорфирина. При наследственном дефекте синтеза порфиринов содержание δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина мочи нормальное, содержание протопорфирина в эритроцитах понижено, а не увеличено. При изучении биосинтеза порфиринов *in vitro* из δ -аминолевулиновой кислоты при свинцовом отравлении обнаруживается резкое снижение синтеза всех порфиринов, тогда как при наследственном дефекте синтез уропорфирина и копропорфирина происходит нормально, нарушен лишь синтез протопорфирина. Кроме того, при свинцовом отравлении в моче обнаруживается увеличенное количество свинца, особенно после введения комплексона.

Дифференциальный диагноз приходится проводить со всеми заболеваниями, при которых в организме имеет место избыток железа. К ним в первую очередь относится гемохроматоз — наследственное заболевание, при котором в организме определяется большой избыток железа, связанный с нарушением ограничения всасывания железа из пищи. При гемохроматозе у больных не наблюдается анемии. Утилизация железа, образование гемоглобина при гемохроматозе не страдают. В костном мозге нет характерных кольцевых сидеробластов.

Высокое содержание железа обнаруживается при заболеваниях, при которых сужен красный росток, — при парциальной красноклеточной аплазии. Эта болезнь в настоящее время рассматривается как аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к эритрокарицитам костного мозга [Идельсон Л. И. и др., 1975; Пивник А. В., 1977]. При этом заболевании обнаружены антитела в сыворотке, которые направлены против антигена, имеющегося на поверхности эритрокарицитов, но отсутствующего на поверхности эритроцитов и других форменных элементов крови и костного мозга. Такой антиген был обнаружен на поверхности эритробластов мышей [Иевлева Е. С., Энгельгардт Н. Э., Абелев Г. И., 1974] и на поверхности эритрокарицитов человека [Иевлева Е. С. и др., 1978]. По нашим данным [Тер-Григоров В. С. и др., 1980], у больных парциальной красно-

клеточной аплазией обнаруживаются антитела, -направленные против этого антигена, имеющего много общих детерминант с антигеном эритробластов мышей. Результатом уничтожения костномозговых эритрокариоцитов является отсутствие или резкое снижение эритрокариоцитов в костном мозге, тяжелая анемия с полным или почти полным отсутствием ретикулоцитов при сохранном нейтропозе и тромбоцитопозе. Из-за резкого ограничения эритропоза и вследствие частых гемотрансфузий в организме накапливается избыток железа, которое откладывается во всех органах и вызывает картину гемосидероза, напоминающую ту, которая наблюдается при нарушении синтеза порфиринов. Отличает их друг от друга цветовой показатель — нормальный при парциальной красноклеточной аплазии и резко сниженный при нарушении синтеза порфиринов. При последней форме содержание ретикулоцитов периферической крови нормальное или слегка повышено, содержание эритрокариоцитов костного мозга резко повышено. При парциальной красноклеточной аплазии содержание ретикулоцитов резко понижено и в костном мозге чрезвычайно мало эритрокариоцитов. Помогает в диагностике выявление антител, характерных для парциальной красноклеточной аплазии [Идельсон Л. И. и др., 1976; Тер-Григоров В. С. и др., 1980].

Высокое содержание железа обнаруживается при апластическом синдроме любого генеза. При снижении плацдарма кроветворения падает и общее количество эритрокариоцитов, хотя относительное количество эритрокариоцитов костного мозга иногда бывает увеличенным и содержание ретикулоцитов — нередко несколько выше нормы. На поверхности эритроцитов периферической крови при апластическом синдроме часто выявляются антитела при помощи лишь очень чувствительного метода исследования — агрегат-гемагглютинационной пробы. Имеются и другие данные, свидетельствующие о возможном иммунном генезе значительной части случаев апластического синдрома. Снижение плацдарма кроветворения и постоянные трансфузии эритроцитов приводят к развитию сидероза. При дифференциальной диагностике апластического синдрома и анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, следует иметь в виду, что при апластическом синдроме цветовой показатель, как правило, нормальный, при недостатке порфиринов — низкий. Для аплазии характерно резкое снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов, снижение количества мегакариоцитов в костном мозге, наличие большого количества жира в трепанате. При нарушении синтеза порфиринов содержание нейтрофилов и тромбоцитов нормальное или слегка снижено, в костном мозге достаточное или увеличенное количество мегакариоцитов, количество жира в костном мозге не уменьшено, а увеличено.

Дифференциальную диагностику проводят с приобретенной дизэритропоэтической анемией, или, как ее принято часто называть, рефрактерной сидеробластной анемией. Первое описание этой болезни дал Vjorkman в 1956 г.; он сообщил о 4 пожилых людях, у которых были обнаружены анемия, рефрактерная ко всем видам терапии, гиперплазия красного ростка костного мозга и нарушение обмена железа, выражающееся в значительном увеличении количества сидеробластов костного мозга. Vjorkman называл эту форму болезни рефрактерной анемией с сидеробластным костным мозгом. Dacie и соавт. в 1959 г. описали 7 таких больных. Подобные случаи наблюдали также Heilmeyer (1964), Л. И. Идельсон с соавт. (1967).

Приобретенная дизэритропоэтическая анемия — это, очевидно, не одна болезнь, а по крайней мере два заболевания со сходной клинической картиной. В одном случае речь идет о соматической мутации, которая приводит к нарушению химической формы железа в митохондриях и нарушению вхождения его в молекулу гемоглобина. В части случаев аналогичная клиническая и морфологическая картина может возникнуть не в результате соматической мутации, а вследствие наличия аутоантител, направленных к эритрокариоцитам костного мозга. В большинстве случаев такие антитела приводят к исчезновению или редукции красного ростка костного мозга, однако у ряда больных в определенный период болезни или постоянно антитела «выбивают» лишь оксифильные нормоциты и ретикулоциты, тогда как количество базофильных и полихроматофильных нормоцитов в костном мозге увеличено. Общими симптомами для наследственной анемии с дефектом синтеза порфиринов и приобретенной дизэритропоэтической анемии являются наличие выраженного неэффективного эритропоза, резкое раздражение красного ростка костного мозга при небольшом количестве ретикулоцитов, наличие большого количества сидеробластов с кольцевым расположением железа, высокое содержание железа сыворотки и большое количество железа в моче после введения десферала, увеличение размеров печени и нередко селезенки. Однако для дизэритропоэтической анемии характерен пожилой возраст больных, для наследственной формы — молодой.

Цветовой показатель при дефекте синтеза порфиринов оказывается резко сниженным, а при дизэритропоэтической форме — близким к норме, хотя морфологически нередко выявляются две популяции эритроцитов: гипохромные и гиперхромные или нормохромные клетки. Для приобретенной формы болезни характерны изменения со стороны белой крови; выраженный палочкоядерный сдвиг (до 30—40%), нередко периферический моноцитоз при отсутствии моноцитоза в костном мозге. Этих изменений не наблюдается при наследственной форме болезни. При дизэритропоэтической форме содержание железа сыворотки бывает близким к норме или нерезко увеличенным, тогда как при наследственной форме отмечается резкая гиперсидеремия. Для наследственной формы болезни характерны изменения в количестве порфиринов эритроцитов, тогда как при приобретенной форме эти изменения выражены значительно меньше. Лишь у отдельных больных наблюдается повышение содержания протопорфирина эритроцитов.

Следует отметить, что определенная часть приобретенных дизэритропоэтических анемий — это своеобразный вариант лейкоза; через несколько лет от начала болезни у больных появляются единичные бласты в

периферической крови, а затем в терминальный период развивается картина миеломонобластного острого лейкоза или эритромиелоза. У части больных дизэритропоэтической анемией обнаруживаются изменения в хромосомах клеток костного мозга при нормальном кариотипе лимфоцитов и фибробластов.

Лечение наследственной анемии, связанной с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, должно начинаться с попытки получить ремиссию, используя витамин В₆. Впервые этот витамин был использован для лечения анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, в 1956 г. Haggis с соавт. Был получен четкий терапевтический эффект. Ранее было известно, что у животных с дефицитом витамина В₆, кроме дерматита, глоссита и поражения нервной системы, развивается гипохромная микроцитарная анемия с увеличением содержания железа сыворотки и отложением железа в органах.

После работы Haggis с соавт. было опубликовано много сообщений о лечении так называемой сидероахрестической анемии витамином В₆ [Harrigan et al., 1960; Verloop, 1960, и др.]. Речь идет не о дефиците витамина В₆ в организме, а об активации ферментативной реакции под влиянием избытка кофермента витамина В₆ — пиридоксальфосфата. Следует отметить, что не у всех больных с наследственным нарушением синтеза порфиринов витамин В₆ оказывает эффект. Почти у половины больных с этим заболеванием он неэффективен. Дозы витамина В₆ для лечения данной болезни должны быть большими (по 5—8 мл 6% раствора в сутки). Больший эффект, чем витамин В₆, оказывает пиридоксальфосфат — кофермент витамина В₆. Он выпускается в виде таблеток по 20 мг и в ампулах по 10 мг. Этот препарат вводят по 30—40 мг в сутки внутримышечно или дают внутрь по 4—6 таблеток в сутки. Эффект наступает быстрее, чем от витамина В₆. Кроме того, у некоторых больных витамин В₆ неэффективен, а пиридоксальфосфат оказывается высокоэффективным. Такой больной был описан Gehrmann. Мы наблюдали больного, у которого ремиссию удавалось получить, лишь применяя пиридоксальфосфат. В этих случаях можно предположить, что основное нарушение синтеза порфиринов связано не с поражением ферментов, участвующих в этом синтезе, а с нарушением активности фермента пиридоксалькиназы эритрокариоцитов, необходимого для образования пиридоксальфосфата из витамина В₆ — пиридоксина.

Для выведения железа из организма необходимо длительно применять десферал по 500 мг в сутки. Целесообразно 3—6 раз в году назначать месячные курсы лечения десфералом.

Больной Ф., 35 лет, наблюдается нами с 1967 г. совместно с Д. А. Левиной. В юности была выявлена легкая анемия, с 26 лет содержание гемоглобина снижено до 80 г/л (8 г%); содержание эритроцитов $4,8 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,5. Больной неоднократно лечился препаратами железа без эффекта. Часто проводились гемотрансфузии. Содержание гемоглобина повышалось до 90—100 г/л (9—10 г%), однако вскоре вновь снижалось. При поступлении в нашу клинику анализ крови: Hb 70 г/л (7 г%), эр. $4,23 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,5, ретикулоц. 1,2%. В мазках — выраженная гипохромия. Определяются мишеневидные эритроциты. В костном мозге выраженное раздражение красного ростка: соотношение лейко/эритро 1,4/1,0. Содержащие железа сыворотки 80,2 мкмоль/л (448 мкг%), общая железосвязывающая способность 82,8 мкмоль/л (460 мг%). Содержание непрямого билирубина 1,85 мкмоль/л (1,8 мг%). В костном мозге резко увеличено количество сидеробластов с кольцевым расположением ферритина вокруг ядра. Содержание в моче δ -аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена, уропорфирика и копропорфирина в пределах нормы. Содержание копропорфирина эритроцитов резко увеличено — 47 мкмоль/л (39 мкг%), содержание протопорфирина резко снижено — 5,4 мкмоль/л (3 мг%). Исследование биосинтеза порфиринов из δ -аминолевулиновой кислоты показало нормальный синтез уропорфирина и копропорфирина, но сниженный синтез протопорфирина — 17 мкмоль/л (95 мкг%). Содержание фетального гемоглобина и гемоглобина А₂ нормальное. Родители больного, его брат и дочь здоровы.

Больному был поставлен диагноз: наследственная анемия, связанная с нарушением синтеза порфиринов; назначено лечение витамином В₆ (5 мл 6% раствора). На 7-й день от начала лечения у больного наблюдался подъем содержания ретикулоцитов до 21%. Содержание гемоглобина повысилось до 116 г/л (11,6 г%). Содержание железа в суточной моче после введения десферала (500 мг) составляло 10 мг (при норме около 1 мг). После отмены витамина В₆ содержание гемоглобина вновь снизилось. Однако после повторного назначения витамина В₆ отмечался повторный подъем уровня ретикулоцитов и повторный подъем содержания гемоглобина. Еще более быстрый эффект в дальнейшем оказывал кофермент витамина В₆ — пиридоксальфосфат. Больной постоянно получает таблетки пиридоксальфосфата и чувствует себя удовлетворительно.

Содержание гемоглобина у больного 105—110 г/л (10,5—11 г%), эритроцитов $4,8—5,0 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель остается низким.

Таким образом, у больного с наследственной анемией, связанной с нарушением синтеза порфиринов, длительно не ставился правильный диагноз, однако степень снижения гемоглобина была не очень резко выражена. Был получен четкий терапевтический эффект при назначении витамина В₆ и пиридоксальфосфата, хотя гипохромия эритроцитов осталась и после лечения.

Под нашим наблюдением находился больной, у которого содержание гемоглобина снижалось до более низких цифр — до 20 г/л (2 г%).

Больной С., 39 лет, поступил в клинику в августе 1979 г. С юности отмечалась некоторая слабость, утомляемость, однако содержание гемоглобина не исследовалось. В феврале 1977 г. после респираторной инфекции был сделан анализ крови: Hb 20 г/л (2 г%), эр. $1,28 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,65. При рентгенологическом исследовании была заподозрена язва антрального отдела желудка и возникло предположение об острой постгеморрагической анемии. Проводились гемотрансфузии; содержание гемоглобина повысилось до 90 г/л (9 г%). С того времени больной постоянно анемизируется. Выраженная анемия вновь развилась в июле 1979 г., однако язвы желудка в этот период выявить не удалось, и больной был направлен из г. Пушкино в нашу клинику для уточнения диагноза.

При поступлении состояние больного средней тяжести, бледен, лицо одутловатое, одышка при небольшой физической нагрузке. Селезенка выступает из подреберья на 4 см; ее размеры по Курлову 4 9/16. см. Печень выступает из подреберья на 5 см. Анализ крови: Нб 36 г/л (3,6 г%), эр. $2,1 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,54, СОЭ 40 мм/ч, ретикулоц. 0,3%, тромбоц. $340 \cdot 10^9/л$, $2,5 \cdot 10^9/л$, п. 6%, с. 42%, э. 1%, лимф. 48%, мон. 3%. Содержание порфиринов в моче нормальное. Содержание железа сыворотки 52,2 мкмоль/л (290 мкг%). Билирубин 0,87 мг%. В стерильном пунктате соотношение лейко/эритро 0,46/1,0. У всех клеток эритроидного ряда, кроме эритробластов, своеобразная структура оболочки — обрывистость. При окраске мазков на сидеробласты выявлено, что 93% клеток эритроидного ряда содержат крупные гранулы гемосидерина, расположенные вокруг ядра в виде венчика. Содержание фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 у больного нормальное, что исключало β -талассемию. Для исключения α -талассемии был исследован биосинтез цепей глобина *in vitro* и показано, что α - и β -цепи гемоглобина синтезируются одинаково. Обнаружено нарушение синтеза протопорфирина из δ -аминолевулиновой кислоты. Поставлен диагноз: наследственная анемия, связанная с нарушением синтеза порфиринов, хотя ни у родителей, ни у детей больного патологии выявить не удалось.

Начато лечение пиридоксальфосфатом по 60 мг/сут. На 8-й день от начала лечения содержание ретикулоцитов повысилось до 28%, а затем начал подниматься уровень гемоглобина и эритроцитов. При выписке: Нб 124 г/л (12,4 г%), эр. $4,9 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,75, ретикулоц. 3,8%.

Для выведения железа был проведен курс лечения десфералом. Лечение пиридоксальфосфатом продолжается и в настоящее время внутрь по 20 мг/сут.

Таким образом, у больного с наследственным нарушением синтеза порфиринов наблюдалась очень высокая эффективность витамина B_6 .

Как уже отмечалось, эффект витамина B_6 при анемиях, связанных с нарушением синтеза порфиринов, не дает основания назначать витамин B_6 при железодефицитных анемиях, при которых синтез протопорфирина не только не нарушается, но чаще всего активируется.

В некоторых случаях наследственной анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, особенно если ферментный дефект локализуется на участке, не контролируемом пиридоксальфосфатом, не оказывает эффекта ни витамин B_6 , ни пиридоксальфосфат. Такие редкие формы анемии, наследуемой по рецессивному типу аутосомно, могут встречаться как у мужчин, так и у женщин. Мы в течение многих лет наблюдаем большую с подобной формой заболевания.

Больная Б., 19 лет, поступила в клинику впервые для уточнения диагноза в 1967 г. С детства отмечалось снижение содержания гемоглобина до 90—95 г/л (9—9,5 г%), однако состояние было всегда удовлетворительным. В возрасте 17 лет установлено значительное снижение содержания гемоглобина — 70 г/л (7 г%) с низким цветовым показателем. Больная лечилась препаратами железа без эффекта, состояние ухудшилось, содержание гемоглобина снизилось до 38 г/л (3,8 г%), эритроцитов до $2,85 \cdot 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,4. Отмечалось значительное увеличение печени и небольшое увеличение селезенки. Содержание железа сыворотки 86,4 мкмоль/л (480 мкг%), железосвязывающая способность 86,4 мкмоль/л (480 мкг%); отмечалось 100% насыщения трансферрина. В костном мозге — резкое раздражение красного ростка: соотношение лейко/эритро 0,1/1,0. Практически почти все эритрокариоциты содержали гранулы железа, кольцом окружающие ядро. При пункционной биопсии печени выявлен гемосидероз. Содержание фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 нормальное, что исключило β -талассемию; α -талассемия была исключена исследованием биосинтеза цепей глобина. По данным С. А. Лимборской, полученным у нашей больной во время последней госпитализации, синтез α - и β -цепей *in vitro* был одинаковым. Биосинтез порфиринов из δ -аминолевулиновой кислоты оказался нормальным, что заставило предположить более высокий уровень нарушения — на стадии образования δ -аминолевулиновой кислоты. Исследование синтазы δ -аминолевулиновой кислоты не производилось. Было начато лечение витамином B_6 , пиридоксальфосфатом, однако большого эффекта не получено, отмечено лишь небольшое повышение содержания ретикулоцитов, гемоглобина и эритроцитов. Затем было проведено лечение десфералом по 500 мг/сут внутримышечно и выявлен выраженный эффект. Отмечено повышение ретикулоцитов, а затем значительное повышение содержания гемоглобина до 84 г/л (8,4 г%), эритроцитов до $4,5 \cdot 10^{12}/л$. Этот эффект мы можем объяснить лишь уменьшением накопления железа в эритрокариоцитах, уменьшением, таким образом, повреждения их митохондрий и снижением неэффективного эритропоэза. Значительная часть эритроцитов, хотя и гипохромных, начинает поступать в кровь.

Больная периодически получала курсы десферала. После замужества в период первой беременности в 1972 г. содержание гемоглобина возросло до 100 г/л (10 г%), а перед родами до 116 г/л (11,6 г%), но после рождения ребенка содержание гемоглобина вновь снизилось. Во время второй беременности такого значительного подъема гемоглобина и эритроцитов не отмечалось.

Больная поступила в клинику в 1980 г. со значительным ухудшением состояния: содержание гемоглобина 30 г/л (3 г%), эритроцитов $2 \cdot 10^{12}/л$. Печень и селезенка увеличены. Содержание железа сыворотки 52,2 мкмоль/л (290 мкг%). Вновь было начато лечение пиридоксальфосфатом, в результате чего содержание ретикулоцитов и гемоглобина повысилось (48 г/л, или 4,8 г%). Проведен курс десферала, с помощью которого удалось повысить гемоглобин до 57 г/л (5,7 г%). После этого было начато лечение свежей одногруппной донорской плазмой. Всего больная получила 12 трансфузий плазмы. Отмечен четкий терапевтический эффект: содержание гемоглобина повысилось до 80 г/л (8 г%), эритроцитов — до $3,6 \cdot 10^{12}/л$; этому предшествовал подъем ретикулоцитов до 11%. Состояние больной при выписке удовлетворительное.

У данной больной имеется нарушение синтеза порфиринов, однако пиридоксальфосфат оказывает лишь слабое действие. Определенный эффект был получен от десферала. Обращает на себя внимание улучшение состояния при первой беременности, по-видимому, в результате перехода большого количества железа к ребенку. Однако вторая беременность не дала такого эффекта. Мы предположили, что у больной нарушена функция не структурного гена, отвечающего за синтез порфиринов, а гена-регулятора, вырабатывающего какое-то вещество, необходимое для включения структурного гена. Возможно, что такое вещество мать получала от плода. Было начато лечение свежей плазмой: предполагалось, что в плазме у здоровых лиц содержится вещество, необходимое для запуска в действие структурного гена. Получен четкий результат лечения.

Прогноз удовлетворительный, если эффективны витамин В₆ пиридоксальфосфат или десферал, и значительно хуже, если лечение начато поздно и имеются необратимые изменения, связанные с сидерозом органов.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ

Анемии, связанные со свинцовым отравлением

Анемии, связанные со свинцовым отравлением, имеют место лишь при попадании большого количества свинца в организм. Они обусловлены прежде всего нарушением образования порфиринов. Кроме того, при свинцовом отравлении имеются признаки повышенного гемолиза, связанного с нарушением как мембраны эритроцитов, так и активности некоторых ферментов.

Свинцовое отравление наступает в тех случаях, когда свинец проникает в организм в виде растворимой соли. Свинцовое отравление наблюдается чаще всего у лиц, имеющих контакт со свинцом на производстве. По данным А. М. Рашевской с соавт. (1973), важнейшие производства, где наблюдаются отравления свинцом, — это добыча свинцовых руд, выплавка свинца, аккумуляторное производство, производство белил, сурика, глета, плавка баббита и заливка баббитом подшипников, кабельное производство, свинцовая пайка водородным пламенем, производство дроби, пуль, полиграфическое производство, малярные работы с применением свинцовых красок, работы, связанные с применением инсектофунгицидов, содержащих свинец.

В настоящее время тяжелые профессиональные отравления свинцом наблюдаются крайне редко. Современное полиграфическое производство практически не дает свинцового отравления. За рабочими, имеющими контакт со свинцом, ведется тщательное наблюдение.

Однако в практике врача — терапевта, гематолога, педиатра — случаи бытового отравления свинцом наблюдаются не так редко. Бытовое отравление свинцом может наблюдаться при употреблении пищи из глиняной посуды кустарного производства. Для улучшения внешнего вида посуды, появления блеска кустари нередко вводят в состав глазури свинцовый сурик или глет. Если в такой глиняной посуде проходят кислые продукты и органические кислоты образуют растворимые соли со свинцом, ионы свинца проникают в продукты, которые хранятся в посуде. Это приводит к развитию свинцового отравления.

Свинцовое отравление может развиваться и при выплавке свинца без соблюдения необходимых предосторожностей. Такая причина отравления возможна у детей. Описаны легкие отравления свинцом у детей, которые берут в рот окрашенные свинцовыми красками предметы, щебень, газеты. Раньше предполагали, что основным звеном в патогенезе свинцовой интоксикации является гемолиз. В дальнейшем было установлено, что появление в моче большого количества порфиринов при свинцовом отравлении — следствие нарушения синтеза гема [Watson, 1936; Rimington, 1938;

Grinstein et al., 1950; Eriksen, 1955]. Свинец блокирует сульфгидрильные группы в активных центрах двух ферментов, участвующих в синтезе гема: дегидразы δ -аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы. В результате этого в моче накапливается δ -аминолевулиновая кислота, а в эритроцитах — протопорфирин. По нашим данным [Идельсон Л. И., 1968], имеется экспоненциальная зависимость между дозой свинца, вводимого экспериментальным животным, и содержанием в моче δ -аминолевулиновой кислоты.

Содержание железа увеличивается в связи с нарушением образования гема. Отсюда понятно, что анемия у больных носит гипохромный характер. В патогенезе анемии при свинцовом отравлении имеют значение, по всей вероятности, также и другие механизмы. Так, по данным Peddington, White, при свинцовом отравлении несколько снижена скорость биосинтеза глобина, особенно α -цепи. Это также способствует гипохромному характеру анемии. Кроме того, при свинцовом отравлении имеет определенное значение повышенный гемолиз. Было установлено, что свинец фиксируется на мембране эритроцитов [Klarkson, Kench, 1958], нарушая актив-

ность Na-, K-зависимой АТФазы, что приводит к снижению концентрации калия в эритроците и укорочению жизни эритроцита [White, Selhi, 1975].

По данным А. Г. Алданазарова (1974), при свинцовом отравлении снижается количество НАД и НАДФ. Скорее всего поражение нервной системы при свинцовом отравлении также связано с нарушением синтеза гема в нервной клетке и с нарушением образования АТФ в ней [Музыка В. И., 1974].

Базофильно-пунктированные эритроциты содержат остатки митохондрий. Базофильные гранулы, по данным Sano (1965), состоят из измененной РНК, окружающей митохондрий.

Клинические проявления. Для нетяжелого свинцового отравления характерны астения, головная боль, головокружение, снижение памяти, плохой сон, боли в конечностях. Более тяжелое отравление приводит к выраженным расстройствам нервной системы: прежде всего характерен синдром двигательного полиневрита, при котором поражаются преимущественно разгибатели кистей и пальцев рук, реже — сгибатели; могут возникать тетрапарезы. Иногда развиваются чувствительные расстройства: появляются боли в конечностях, болезненность по ходу нервов. В тяжелых случаях развиваются признаки энцефалопатии, отмечается нистагм, дизартрия, тремор. Изредка у детей развивается картина отека мозга, кома, бывают эпилептиформные судороги. Для тяжелого свинцового отравления характерно повышение артериального давления, иногда до высоких цифр.

Поражение желудочно-кишечного тракта может быть и при нетяжелом отравлении свинцом. Оно выражается в резком снижении аппетита. В тяжелых случаях возникают свинцовые колики, характеризующиеся резкими схваткообразными болями в животе, запором, не поддающимся никакой терапии. В этот период нередко наблюдается субфебрильная температура.

Для свинцового отравления считается характерным своеобразный вид больного: землистая бледность с сероватым оттенком, связанная как с анемией, так и спазмом сосудов и отложением в коже порфиринов. Нередко выявляется свинцовая кайма на деснах, представляющая узкую полосу лилового цвета, в основном у передних зубов по краю десны.

Характерны изменения состава крови. При нетяжелом отравлении свинцом наблюдается умеренная гипохромная анемия, в более тяжелых случаях — выраженная гипохромная анемия. При морфологическом исследовании мазков выявляется нерезко выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация эритроцитов. Содержание ретикулоцитов, как правило, повышено до 3—8%. Содержание лейкоцитов не меняется, СОЭ — в пределах нормы. Число тромбоцитов остается нормальным, но при очень тяжелых формах свинцового отравления снижается. В костном мозге увеличивается количество эритрокариоцитов, при окраске на железо обнаруживаются в большом количестве гранулы железа, кольцом окружающие ядро. Содержание железа сыворотки увеличено, иногда до высоких цифр, реже нормальное.

Самым характерным биохимическим признаком свинцового отравления является увеличение в моче 6-аминолевулиновой кислоты — в десятки раз по сравнению с нормой, ее содержание достигает 320—800 мкмоль (40—100 мг) на 1 г креатинина при норме 4—19 мкмоль (0,5—2,5 мг) на 1 г креатинина, тогда как содержание порфобилиногена при свинцовом отравлении увеличивается лишь в 2—3 раза, а иногда остается нормальным. Содержание копропорфирина повышается в 5—10 раз по сравнению с нормой. Содержание уропорфирина мочи обычно нормальное.

Для свинцового отравления характерно увеличение содержания свободного протопорфирина в эритроцитах иногда до 540—720 мкмоль/л (300—400 мг%).

Дифференциальный диагноз проводят прежде всего с железodefицитной анемией, а боли в животе при этом дают основание ошибочно предполагать кровопотерю из желудочно-кишечного тракта в связи с язвой или опухолью желудка или кишечника. Наличие базофильной пунктации в эритроцитах, мишеневидности, высокое содержание железа сыворотки, признаки повышенного гемолиза, симптомы выраженной астении или полиневрита дают основание думать о свинцовом отравлении.

Больная Р., 45 лет, направлена в ЦКБ МПС № 1 с подозрением на железodefицитную анемию и вялотекущий ревмокардит, с жалобами на резкую слабость, потерю памяти, боли в области сердца, периодическую желтушность, боли в конечностях. Анемия выявлена незадолго до поступления в клинику. Содержание гемоглобина 70 г/л (7 г%), эритроцитов $3 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,7; ретикулоцитов 3,8%. В мазке — выраженная гипохромия, базофильная пунктация эритроцитов. Содержание железа сыворотки повышено. При исследовании мочи — содержание δ -аминолевулиновой кислоты повышено в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы — 372 мкмоль на 1 г креатинина (49 мг на 1 г креатинина). Содержание порфобилиногена мочи нормальное, копропорфирина — повышено в 20 раз до 3132 мкмоль на 1 г креатинина (2088 мкг на 1 г). Содержание уропорфирина нормальное. Исследование биосинтеза порфиринов из δ -аминолевулиновой кислоты показало резкое снижение синтеза, что характерно для отравления. В моче обнаружено значительное содержание свинца (0,12 мг/л), а после введения комплекса тетамина кальция с мочой за сутки выделилось большое количество свинца — 6,2 мг/л. Источником отравления оказался глиняный горшок кустарного производства, в котором больная солила огурцы и мочила бруснику. После лечения тетамином кальция состояние больной значительно улучшилось, нормализовался уровень гемоглобина; содержание порфиринов в моче и биосинтез порфиринов из δ -аминолевулиновой кислоты стали нормальными.

Иногда исследование свинца в моче без введения комплексона оказывается нормальным.

Так, одна из наблюдаемых нами больных предъявляла жалобы на периодические боли в животе. В дальнейшем боли в животе усилились, появилась гипохромная анемия с высоким содержанием в сыворотке железа. При тщательном осмотре на деснах выявлена серо-лиловая кайма. Содержание гемоглобина 64 г/л (6,4 г%), эритроцитов $3 \cdot 10^{12}$ /л, ретикулоцитов 3,2%. Базофильная пунктация в эритроцитах незначительная. При специальном опросе удалось выяснить, что покойный отец больной работал гончаром, и дома имеется много глиняной посуды кустарного производства. Больная помнила, что отец для изготовления посуды употреблял свинец. В этой посуде больная хранила соленья, бруснику, из этой посуды ела. Содержание свинца в моче без введения комплексона в пределах верхней границы нормы — 0,06 мг/л. Содержание δ -аминолевулиновой кислоты в моче оказалось резко повышенным — 730 мкмоль на 1 г креатинина (95 мг на 1 г). Содержание копропорфирина 1650 мкмоль на 1 г креатинина (1100 мкг на 1 г.) Содержание порфобилиногена и уропорфирина нормальное.

Иногда при сочетании болей в животе, гипохромной анемии и неврологических расстройств ошибочно ставят диагноз рака желудка с метастазами в позвоночник.

Больной Ф., 42 лет, был доставлен в больницу с подозрением на рак желудка. Основанием для данного предположения были боли в животе и гипохромная анемия. К этому присоединились неврологические расстройства, что дало основание врачам заподозрить метастазы рака в позвоночник. При поступлении в ЦКБ МПС № 2 состояние больного тяжелое. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено. При рентгенологическом исследовании желудка опухоли выявить не удалось.

Неврологический статус: черепно-мозговая иннервация в норме. Движения рук отсутствуют, объем движений ног снижен. Сила мышц ног резко снижена. Выявлена атрофия мышц надплечий, плеча, предплечий и кистей с обеих сторон, небольшая гипотрофия мышц бедер, голеней и стоп. Пальпация нервных стволов болезненна. Периостальные рефлексы с обеих сторон отсутствуют. Сухожильные рефлексы с m. biceps и t. triceps живые. Патологических рефлексов нет. Неврологический диагноз: поли-радикулоневрит. Анализ крови: Hb. 83 г/л (8,3 г%), эр. $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,69; ретикулоц. 5,1%; тромбоц. $115 \cdot 10^9$ /л. Прямая проба Кумбса отрицательная.

Содержание δ -аминолевулиновой кислоты в моче — 471 мкмоль на 1 г креатинина (92 мг на 1 г). Содержание копропорфирина — 2085 мкмоль на 1 г креатинина (1390 мг на 1 г).

Большие трудности вызвало выяснение причин свинцовой интоксикации у больного. На работе контакта со свинцом не имел. Глиняной посуды дома не было. Жена и дети здоровы. Больной часто употреблял алкогольные напитки, в частности самогон собственного производства. Оказалось, что трубка самогонного аппарата содержала свинец.

Для гетерозиготной талассемии, так же как и для свинцовой интоксикации, характерны гипохромная анемия, базофильная пунктация эритроцитов, повышение содержания ретикулоцитов, резкое раздражение красного ростка костного мозга, высокое содержание железа сыворотки. Однако нормальное содержание δ -аминолевулиновой кислоты при талассемиях, нормальные размеры селезенки при свинцовом отравлении, наличие больных родственников при талассемии, изменения в соотношениях между фракциями гемоглобина дают возможность правильно поставить диагноз.

Дифференциальный диагноз приходится проводить и с различными формами гемолитических анемий, так как при свинцовой интоксикации имеет место повышение содержания ретикулоцитов, раздражение красного ростка костного мозга, иногда небольшое повышение уровня билирубина. При свинцовом отравлении бывает положительной прямая проба Кумбса, что, очевидно, связано с непосредственным влиянием свинца на мембрану эритроцитов и с неспецифической сорбцией белков сыворотки на поверхности эритроцитов. Изредка при тяжелой степени свинцовой интоксикации в моче обнаруживается гемосидерин, что при наличии гипохромии эритроцитов дает основание ставить ошибочный диагноз болезни Маркиафавы — Микели или гемолизинной формы аутоиммунной гемолитической анемии.

У больного С., 16 лет, заболевание началось с сильных болей в животе; произведена аппендэктомия, но изменений в отростке не обнаружено. В дальнейшем была выявлена анемия с ретикулоцитозом, тромбоцитопения, лейкопения, резкое раздражение красного костного мозга. Заподозрена аутоиммунная цитопения. Проба Кумбса отрицательная. Проводилось лечение преднизолоном, гемотрансфузиями.

Внезапно больной потерял сознание; отмечены многократная рвота, возбуждение, судороги, спазм артерий и вен сетчатки. Через 7 дней больного удалось вывести из тяжелого состояния. В связи с ухудшением гематологических показателей больной был переведен в нашу клинику для уточнения диагноза. Анализ крови: Hb 60—90 г/л (6—9 г%), ретикулоц. 8,8%; цв. показатель 0,65—0,8. Билирубин 15,4—32,5 мкмоль/л (0,9—1,9 мг%) за счет непрямого. В моче трижды обнаружен гемосидерин. Содержание свободного гемоглобина плазмы повышено — 0,17 мкмоль/л (11 мг%), сывороточное железо — 43,2 мкмоль/л (240 мкг %). Пробы Кумбса прямая и не прямая отрицательные. Отрицательная сахарозная проба и отрицательная проба Хема заставили отказаться от диагноза болезни Маркиафавы — Микели. Содержание δ -аминолевулиновой кислоты в моче оказалось увеличенным в 60 раз. Экскреция свинца с мочой резко повышена. После введения комплексона за сутки с мочой вы-

делилось 10,6 мг свинца, что превышает его количество даже при тяжелых профессиональных отравлениях. Выяснилось, что у мальчика был кусок свинца, из которого он в течение года плавил фигурки. После «плавки» не всегда мыл руки. Применение комплексона привело к излечению,

Свинцовую интоксикацию приходится дифференцировать от острой перемежающейся порфирии, для которой характерны полиневрит, иногда тетраплегия, боли в животе, красный цвет мочи, повышение содержания копропорфирина в моче. Однако в отличие от свинцовой интоксикации при острой перемежающейся порфирии не бывает гипохромной анемии с высоким содержанием железа и базофильной пунктацией эритроцитов. В моче при острой перемежающейся порфирии обнаруживается прежде всего увеличение содержания порфобилиногена, в значительно меньшей степени δ -аминолевулиновой кислоты, тогда как при отравлении свинцом обнаруживается в первую очередь увеличение содержания δ -аминолевулиновой кислоты, а содержание порфобилиногена бывает нормальным или увеличивается незначительно. Реакция Эрлиха с мочой на порфобилиноген всегда положительна при острой перемежающейся порфирии и отрицательна при свинцовом отравлении.

Лечение свинцового отравления заключается в выведении свинца из тканей при помощи различных комплексонов. Наибольшее применение нашел тетагин кальция (натрий-кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Этот препарат вводят капельно или струйно по 20 мл 10% раствора в день. После трехкратного введения необходим 3—4-дневный перерыв, а затем трехразовое введение препарата повторяют. После первого введения комплексона желательно исследовать содержание свинца в моче, его нужно проверять также во время второго курса лечения. После этого определяют содержание в моче δ -аминолевулиновой кислоты. Если содержание свинца в моче повторно остается высоким и содержание δ -аминолевулиновой кислоты повышенным, трехдневный курс тетагина кальция повторяют один или два раза.

В подавляющем большинстве случаев три курса тетагина кальция вылечивают свинцовое отравление. Определенный эффект в отношении неврологической симптоматики оказывает аденозинмонофосфат (препараты аденил, фосфаден). Введение аденозинмонофосфата (АМФ) крысам вместе с уксуснокислым свинцом способствует значительно меньшему повышению уровня δ -аминолевулиновой кислоты в моче у животных и менее выраженной степени анемии. Применение АМФ у больных свинцовым отравлением с полиневритом оказывает, по нашим данным, определенное действие на скорость восстановления движений в конечностях.

Слабый и неполный эффект от тетагина кальция может говорить о том, что свинец находится у больного в таком участке тела, из которого комплексоны не могут его извлечь.

Больной В., 28 лет, поступил в клинику с подозрением на свинцовую интоксикацию. Отмечались выраженный полиневритический синдром, гипохромная анемия, базофильная пунктация эритроцитов, боли в животе. При поступлении в клинику Hb 66 г/л (6,6 г%), эр. $2,69 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,73, ретикулоц. 14,2%. В костном мозге резкое раздражение красного ростка. Соотношение лейко/эритро 0,14/1,0. Содержание железа сыворотки 34 мкмоль/л (189 мкг%). Содержание δ -аминолевулиновой кислоты в моче 372 мкмоль на 1 г креатинина (49 мг на 1 г). Содержание свинца в моче за сутки после введения 20 мл 10% раствора тетагина кальция очень большое — 25 мг/л.

Диагноз свинцового отравления сомнений не вызывал, однако оставалась неясной причина попадания свинца в организм больного. Было начато лечение тетагином кальция. После трех курсов лечения состояние больного улучшилось, повысилось содержание гемоглобина, однако вскоре вновь было отмечено его падение. Снизилось содержание δ -аминолевулиновой кислоты, однако оно оставалось увеличенным. Не помогли и еще два курса тетагина кальция. Это дало основание заподозрить, что свинец находится в таком участке организма, из которого комплексоны не могут его полностью извлечь. Была сделана рентгенограмма правого предплечья в связи с тем, что в прошлом у него было огнестрельное ранение. При просмотре рентгеновского снимка в зоне правого локтевого сустава обнаружена плотная тень причудливой формы, располагающаяся преимущественно со стороны сгибательной поверхности. Как оказалось, больной ввел себе шприцем в область сустава уксуснокислый свинец. В итоге у больного развилась тяжелая свинцовая интоксикация. Только после операции на локтевом суставе и удаления свинца удалось устранить симптомы отравления.

Анемии, связанные с повышенным потреблением витамина В₆

Суточная потребность человека в витамине В₆, равная 1 мг, легко покрывается как за счет пищевых веществ, так и за счет биосинтеза витамина в кишечнике. Дефицит витамина В₆ возникает крайне редко — лишь у грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании, либо при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в витамине. У экспериментальных животных (собаки, куры, обезьяны), находившихся на специальной диете, лишенной витамина В₆, развивалась гипохромная анемия с высоким содержанием железа [Cartwright et al., 1945; Day, Dinniny, 1956; Bush et al., 1956]. Snyderman и соавт. (1953) пытались лечить микроцефалию у детей диетой, лишенной пиридоксина. У одного из них через 130 дней развилась гипохромная нормоцитарная анемия с резким раздражением красного ростка костного мозга при отсутст-

вии признаков повышенного гемолиза периферических эритроцитов. Содержание ретикулоцитов было снижено. После внутривенного введения 50 мг пиридоксина возник ретикулоцитарный криз с последующей нормализацией показателей крови.

Повышенное потребление витамина В₆ наблюдается при применении препаратов группы изоникотиновой кислоты. В 1962 г. Redleaf описал больного, принимавшего ИНГА-17 по поводу туберкулеза. На фоне лечения развилась гипохромная анемия с высоким содержанием сывороточного железа, поддавшаяся лечению витамином В₆. Аналогичные наблюдения описали Kohn с соавт. (1962), McCurdy (1963), McCurdy и Donohoe (1966).

Пиридоксаль, соединяясь с производным изоникотиновой кислоты, образует изоникотиновый гидразид пиридоксаля, который выводится из организма с мочой. Рядом работ показано влияние изоникотиновой кислоты на активность пиридоксалькиназы — фермента, необходимого для образования активной, коферментной формы витамина В₆ — пиридоксальфосфата. В присутствии препаратов изоникотиновой кислоты количество образовавшегося пиридоксаль-5-фосфата из пиридоксина уменьшается.

Тем не менее следует сказать, что у большинства лиц применение антитуберкулезных препаратов без витамина В₆ приводит к анемии. Лишь в редких случаях отмечается развитие гипохромной анемии с повышенным содержанием сывороточного железа и отложением железа в органах. Лечебный эффект наступает после приема витамина В₆.

Вероятно, анемия развивается лишь у лиц, у которых имеется нарушение синтеза порфиринов или образования пиридоксальфосфата. В пользу этого говорит описание случая анемии, развившейся у двух братьев после применения ИНГА-17 и поддавшейся лечению витамином В₆. Высказанную концепцию подтверждает также неполная нормализация показателей крови после лечения. Хотя содержание гемоглобина и эритроцитов становится нормальным, морфологически выявляется значительное количество гипохромных эритроцитов, имеется анизоцитоз и пойкилоцитоз. У больных имеется легкая латентная форма анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, которая проявляется лишь после воздействия лекарства, практически безвредного у здоровых лиц.

Мы совместно с Н. Д. Разевиг наблюдали случай анемии с высоким содержанием железа, поддавшийся лечению пиридоксальфосфатом у больного со злокачественной карциноидной опухолью кишечника. Возможно, что в этом случае также речь шла о повышенном потреблении пиридоксальфосфата.

Больной А., 28 лет, был направлен в клинику с диагнозом: анемия неясного генеза. В течение последнего года у больного отмечалась слабость, повышенная утомляемость. До этого был практически здоров. За последнее время перед поступлением в клинику стали появляться боли в животе, а также признаки карциноидного синдрома: появлялось внезапное покраснение лица, плеч, верхней половины туловища с последующим цианозом, повышалось артериальное давление. Содержание гемоглобина 42 г/л (4,2 г%), цветовой показатель 0,4. Содержание железа сыворотки 48,6 мкмоль/л (270 мкг%), в костном мозге резкое раздражение красного ростка, большое количество «кольцевых» сидеробластов. Содержание фетального гемоглобина и гемоглобина А₂ нормальное.

Лечение пиридоксальфосфатом оказало очень быстрый и четкий эффект. Вначале повысился уровень ретикулоцитов, а затем содержание гемоглобина и эритроцитов (почти до нормы). Однако у больного оставались резкие боли в животе, признаки карциноидного синдрома. В моче оказалось повышенным содержание серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты. При лапаротомии обнаружена неоперабельная опухоль тонкой кишки с метастазами в лимфатические узлы брюшной полости, печень и почки.

Остается открытым вопрос: как понимать характер анемии у больного, четко поддавшейся лечению пиридоксальфосфатом. Известно, что карциноидная опухоль и ее метастазы синтезируют большое количество серотонина. У здоровых людей серотонин образуется из триптофана, поступающего с пищей путем декарбок-селирования энтерохромаффинными элементами слизистой оболочки кишечника. В нормальных условиях около 1 % вводимого триптофана используется для синтеза серотонина, большая же часть используется для синтеза никотиновой кислоты и белка. Кофермент витамина В₆ — пиридоксальфосфат — необходим для обмена триптофана и для образования никотиновой кислоты из триптофана. В то же время возможно, что при повышенной потребности в триптофане в синтезе этой аминокислоты потребляется большое количество пиридоксальфосфата, в результате чего возникает его дефицит и развивается анемия.

Нам представляется, что у каждого больного, у которого анемия с нарушением синтеза порфиринов появляется в поздний период, необходимо исключить карциноидную опухоль.

Талассемии — группа заболеваний, при которых имеет место наследственное нарушение синтеза одной из цепей глобина. В результате этого у больных наблюдается выраженная или незначительная гипохромная анемия, сопровождающаяся нормальным или повышенным содержанием железа сыворотки.

Впервые талассемия была описана в 1925 г. американскими педиатрами Cooley и Lee. Они наблюдали 5 детей из семей итальянцев-эмигрантов. У детей обнаруживались признаки тяжелой гипохромной анемии, значительное увеличение размеров селезенки и печени, костные изменения, повышение осмотической резистентности эритроцитов. После опубликования сообщения Cooley и Lee появились работы итальянских авторов Rietti (1925), Greppi (1928), описавших сходную, но значительно более легкую форму болезни, при которой больные доживали до зрелого возраста и имели детей. В дальнейшем было опубликовано очень большое число сообщений как о болезни Кули, так и о болезни, описанной Rietti. В 1940 г. Wintrobe и соавт. показали, что у родителей ребенка, страдающего болезнью Кули, имелись признаки легкой формы болезни, описанной Rietti, а затем Greppi.

Термин «талассемия» (от греческих слов *ταλασσα* — море и *αιμα* — кровь) был впервые предложен в 1936 г. Whipple и Bradford. Болезнь Кули стали называть большой талассемией (*thalassaemia major*).

В настоящее время не вызывает сомнений, что болезнь Кули — это гомозиготная талассемия, унаследованная от обоих родителей, тогда как синдром, описанный Rietti и Greppi, — это гетерозиготная талассемия, унаследованная от одного родителя.

П а т о г е н е з . Впервые мысль о том, что талассемия — это следствие нарушения синтеза глобина, была высказана в 1957 г. Itano. В дальнейшем было показано, что талассемия — это не одна болезнь, а группа разных заболеваний, общим для которых является нарушение синтеза цепей глобина.

Одна из цепей глобина может либо синтезироваться в малом количестве, либо синтез цепи может полностью отсутствовать. В норме синтез цепей глобина полностью сбалансирован, свободных цепей глобина не бывает. Нарушенный синтез одной из цепей глобина приводит к нарушению баланса, и цепь, которая производится в большом количестве, выпадает в осадок, с чем связана большая часть клинических проявлений талассемии.

Нарушение синтеза β -цепи глобина встречается наиболее часто. Талассемия, при которой нарушается синтез β -цепи глобина, называется β -талассемией; при α -талассемии нарушается синтез α -цепи. Были также описаны случаи γ -талассемии, при которой нарушен синтез γ -цепи; δ -талассемии, при которой нарушен синтез δ -цепи, и $\beta\delta$ -талассемии, при которой имеет место нарушение синтеза как β , так и δ -цепи глобина.

При β -талассемии нет делеции структурного гена. Основной дефект заключается, по всей вероятности, в нарушении структуры мРНК. Было установлено, что количество мРНК при β -талассемии не уменьшено; однако, по всей вероятности, имеется нарушение в структуре мРНК, отвечающей за синтез β -цепи глобина. Очевидно, это нарушение касается участка, непосредственно не кодирующего синтез белка. В то же время при α -талассемии в большинстве случаев, по-видимому, речь идет о делеции структурных генов, отвечающих за синтез α -цепи. α -Цепь кодируется двумя парами генов (четырьмя аллелями). При различных формах α -талассемии имеется делеция в различном количестве аллелей. Так, при гемоглобинопатии H делеция касается трех из четырех аллелей.

В патогенезе клинических проявлений талассемий основное значение придается обнаружению избыточного количества цепи глобина. Так, при β -талассемии в связи с нарушением синтеза β -цепи оказывается большое количество свободных α -цепей. В том случае, когда эти избыточные цепи не входят в состав фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 , эти цепи нестабильны в растворе, они агрегируют и выпадают в осадок. При помощи электронного микроскопа избыточные α -цепи обнаруживаются как в ядре, так и в цитоплазме эритрокариоцитов и ретикулоцитов [Pollack, Rachmilewitz, 1973].

Основные нарушения в ядре при талассемии наступают после начала синтеза глобина. Вероятно, избыточный синтез α -цепи является главной причиной неэффективного эритропоэза при β -талассемии. Эритрокариоциты гибнут в костном мозге, а это приводит к нарушению соотношения между резко раздраженным красным ростком костного мозга и небольшим повышением уровня ретикулоцитов. Гибель эритрокариоцитов костного мозга и в меньшей степени гибель ретикулоцитов и эритроцитов периферической крови в селезенке приводит при гомозиготной форме к выраженному малокровию. При этом в селезенке и печени обнаруживаются очаги красного кроветворения. Избыточное кроветворение приводит к деформациям костей, выраженная гипоксия — к нарушению развития ребенка.

Имеется параллелизм между степенью анемии и избытком цепи [Bank, 1977]. Работами Gabuzda с соавт. (1963), Braverman, Vank (1968) было установлено, что более высокий уровень фетального гемоглобина в клетках приводит к меньшей степени разрушения клеток в связи с тем, что в этих клетках избыточные α -цепи находятся не в свободном состоянии, а связаны с γ -цепями в виде гемоглобина F. У некоторых больных гомозиготной талассемией нет тяжелых признаков болезни. Анемия у них не так резко выражена, они могут жить без постоянных гемотрансфузий. Болезнь клинически у них расценивается не как *thalassaemia major*, а как *thalassaemia intermedia*. По мнению Bank, у этих лиц имеется повышенная способность к разрушению избыточных цепей глобина, что приводит к меньшей степени разрушения эритрокариоцитов. В то же время были выявлены больные гетерозиготной β -талассемией с более тяжелым клиническим течением. У этих больных обнаруживаются нередко включения выпавших в осадок избыточных α -цепей. Предполагается, что тяжесть течения гетерозиготной талассемии у этих больных обусловлена недостаточной способностью клеток избавляться от избыточных α -цепей.

При α -талассемии в случае полного отсутствия синтеза α -цепи и в связи с этим полного отсутствия гемоглобина А, А₂ и F наступает водянка плода, связанная с тяжелой аноксией, и внутриутробная смерть. Избыток β -цепей при α -талассемии способен образовывать гемоглобин, состоящий из четырех β -цепей, — гемоглобин Н. Клетки, содержащие гемоглобин Н, очень легко удаляются из циркуляции селезенкой. Анемия при гемоглобинопатии Н обусловлена как гемолизом периферических эритроцитов, так и недостаточным синтезом гемоглобина.

Генгеография талассемий. В связи с тем что гомозиготная талассемия приводит к ранней смерти, популяционное исследование распространения талассемии может опираться лишь на выявление гетерозиготных носителей патологии. Наиболее широко распространена в мире β -талассемия; она наблюдается в странах Средиземноморья, среди народов Юго-Восточной Азии, Африки, на островах Тихого океана. В различных районах Италии выявляется от 7 до 15% страдающих талассемией. Широко распространена талассемия среди жителей Греции, арабских стран, в Таиланде, Китае. Значительное число больных талассемией выявлено среди испанцев, португальцев (Lehmann). В Советском Союзе первое сообщение о талассемии было сделано в 1956 г. К. В. Степановой. В дальнейшем появились работы о значительном распространении талассемии в Азербайджане [Эфендиев Ф. А., Ахундова А. М., 1960], Грузии [Местиашвили И. Г., 1973], Средней Азии среди таджиков [Гарькавцева Р. Ф., 1955] и бухарских евреев [Бриллиант М. Д. и др., 1966]. По данным А. А. Воронова, в низменных районах Азербайджана гетерозиготная β -талассемия встречается у 7—10% населения. Случаи гетерозиготной β -талассемии зарегистрированы среди русских, украинцев, евреев, армян, узбеков [Идельсон Л. И. и др., 1966; Алексеев Г. А., Токарев Ю. Н., 1969; Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., 1970; Бахрамов С. М. и др., 1976].

α -Талассемия обнаруживается среди жителей Нигерии, у американских негров, в Италии, Греции, Таиланде. Гемоглобинопатия Н — одна из форм α -талассемии — выявлена среди итальянцев, индусов, китайцев. В Советском Союзе спорадические случаи гемоглобинопатии Н или других вариантов α -талассемии выявлены среди русских, евреев [Идельсон Л. И., 1970, 1972, 1977], азербайджанцев [Назарли А. Г., 1970; Кулагин М. Н., Колодей С. В., Токарев Ю. Н., 1978], таджиков [Гарькавцева Р. Ф., Мусницкая Е. Н., Асанов А. Ю., 1973].

ГОМОЗИГОТНАЯ β -ТАЛАССЕМИЯ

При гомозиготной β -талассемии, описанной в 1925 г., клинические проявления болезни отмечаются к концу первого или реже второго года жизни ребенка. В течение первых месяцев жизни состояние ребенка вполне удовлетворительное, обнаруживается умеренная анемия, но далеко не всегда можно решить вопрос, унаследовал ли ребенок болезнь от одного или обоих родителей.

Для гомозиготной β -талассемии (*thalassaemia major*) характерны значительное увеличение размеров селезенки, желтушность и сероватый оттенок кожи и слизистых оболочек, выраженная бледность. Резкая гиперплазия кроветворного костного мозга приводит к нарушениям скелета: почти четырехугольный череп, уплотненная переносица, выступающие скулы, сужение глазных щелей. Рентгенологически обнаруживается утолщение губчатого слоя костей свода черепа, поперечная исчерченность на наружной пластинке лобной и теменной кости. Дети физически развиваются плохо, у них снижена сопротивляемость к различным инфекциям.

Содержание гемоглобина снижается до 30—50 г/л (3—5 г%). Обнаруживается выраженная гипохромия эритроцитов. Цветовой показатель 0,5 и ниже. Содержание ретикулоцитов повышено, однако степень раздражения красного ростка намного выше обычно соответствующей этому раздражению степени ретикулоцитоза (неэффективный эритропоэз). Так, нередко при соотношении лейко/эритро 0,1—0,2/1,0 содержание ретикулоцитов повышается до 2,5—4%. Содержание железа сыворотки чаще всего повышено, но может быть в пределах верхней границы нормы. В костном мозге содержание сидеробластов увеличено. Морфологически эритроциты гипохромные, резко выражен анизцитоз, часто выявляется значительная мишеневидность эритроцитов (рис. 7), базофильная пунктация. Осмотическая резистентность эритроцитов обычно повышена.

Для гомозиготной β -талассемии характерно повышение уровня билирубина за счет непрямого. С помощью ⁵¹Сг выявляется укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Десфераловый тест позволяет обнаружить повышение содержания железа в запасах. Избыточное отложение железа приводит к развитию цирроза печени, сахарного диабета, недоразвитию вторичных половых признаков, кардиосклерозу.

По содержанию гемоглобина А у больного гомозиготной бета-талассемией выделяют β^0 - и β^+ -талассемию. В случаях β^0 -талассемии гемоглобин А вообще не образуется, тогда как при β^+ -талассемии имеет место лишь резкое снижение синтеза β -цепи.

Выделяют три степени тяжести гомозиготной талассемии: тяжелую, при которой больные погибают в течение первого года жизни; средней тяжести, при которой дети доживают до 5—8 лет; более мягкую форму, при которой больные доживают до взрослого состояния.

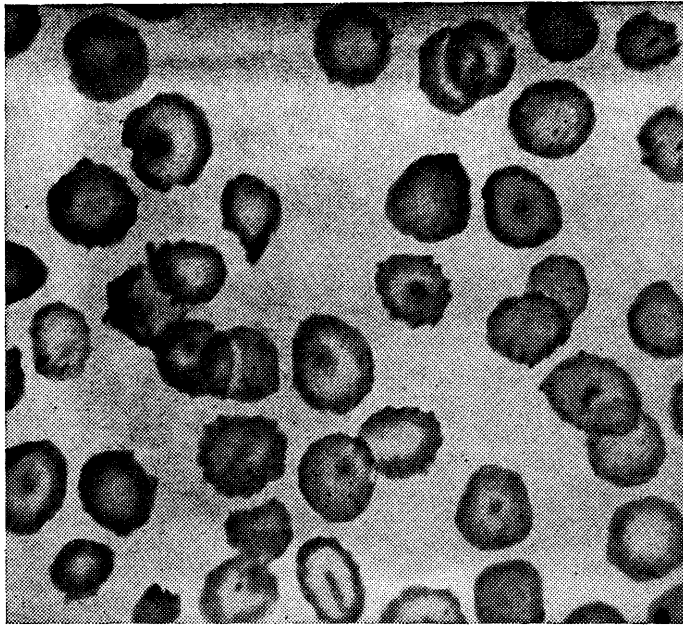


Рис. 7. Мишеневидные эритроциты.

Диагноз гомозиготной β -талассемии не вызывает трудностей. Внешний вид больных, выраженная гипохромная анемия с высоким содержанием железа, значительно увеличенной селезенкой, выраженная мишеневидность эритроцитов дают основание заподозрить у больного гомозиготную талассемию.

Диагноз может быть легко подтвержден исследованием содержания фетального гемоглобина в эритроцитах. При гомозиготной талассемии в большинстве случаев содержание фетального гемоглобина увеличивается до 20—90%, содержание гемоглобина A₂ чаще увеличено, однако при сочетании бета-талассемии с дельта-талассемией имеет место нарушение синтеза не только β -цепи, но и δ -цепи, входящей в состав гемоглобина A₂, в результате чего содержание гемоглобина A₂ может быть нормальным или даже резко пониженным.

ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ β -ТАЛАССЕМИЯ

Гетерозиготная бета-талассемия — результат наследования болезни лишь от одного из родителей. Болезнь может протекать иногда бессимптомно, чаще дает нерезко выраженные клинические проявления, реже протекает с выраженной клинической симптоматикой. Жалобы больных сводятся к повышенной утомляемости, слабости, снижению работоспособности, особенно в случаях, когда больной занимается физическим трудом. При осмотре иногда обращает на себя внимание небольшая бледность больного, изредка легкая иктеричность кожи и склер.

Увеличение размеров селезенки — частый симптом гетерозиготной β -талассемии; однако спленомегалия наблюдается редко: по нашим данным, — лишь у 6% больных. По данным Н. А. Дидковского (1972), небольшое увеличение селезенки обнаруживается лишь у половины больных гетерозиготной β -талассемией. Иногда увеличивается печень.

Гематологические показатели при гетерозиготной талассемии могут варьировать в значительных пределах. Содержание гемоглобина может быть нормальным или близким к норме. Так называемая *thalassaemia minima* протекает с уровнем гемоглобина 110—120 г/л (11—12 г%), чаще обнаруживается снижение гемоглобина до 90—100 г/л (9—10 г%) (*thalassaemia minor*). Редко при гетерозиготной талассемии имеет место снижение гемоглобина 70 г/л (7 г%). Анемия носит, как правило, гипохромный характер. Снижение цветового показателя может быть значительным (0,5—0,6), чаще 0,7—0,8. Кроме гипохромии эритроцитов, часто выявляется анизоцитоз и пойкилоцитоз, обнаруживается та или иная степень мишеневидности эритроцитов (рис. 8). Однако этот признак не строго обязателен для гетерозиготной талассемии. В то же время наличие мишеневидности эритроцитов не является патогномичным признаком талассемии. Этот признак обнаруживается нередко при железодефицитной анемии, свинцовой интоксикации и у лиц, перенесших спленэктомию.

Характерным для талассемии является наличие базофильно пунктированных эритроцитов. Этот признак также наблюдается при свинцовом отравлении.

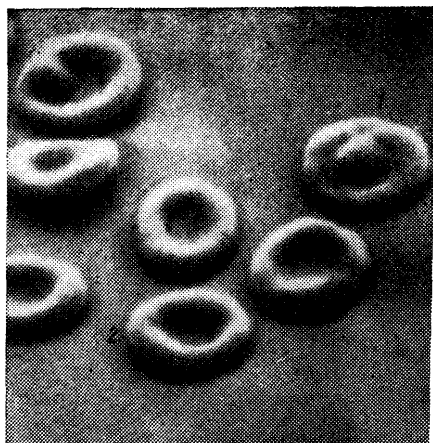


Рис. 8. Морфология эритроцитов при гетерозиготной талассемии в сканирующем микроскопе. X3000 (по А. А. Мужиной).

1 — мишеневидный эритроцит — дискоцит с выбухающей вогнутой частью диска в виде бугорка; 2 — гипохромный эритроцит.

Содержание ретикулоцитов при гетерозиготной талассемии обычно повышается до 2—5%, обнаруживается значительное раздражение красного ростка костного мозга, намного превышающее то, которое следовало бы ожидать при данном уровне ретикулоцитов. Нередко встречаются эритрокарициты в периферической крови. Уменьшено количество зрелых эритрокарицитов, содержащих гемоглобин. Содержание гранул железа в костном мозге увеличено или реже нормальное, но сравнительно редко удается обнаружить сидеробласты с гранулами железа, кольцом окружающими ядро.

Содержание железа сыворотки у больных гетерозиготной талассемией нормальное или реже повышенное. Запасы железа, определенные по десфераловому тесту, оказываются повышенными. Так, по данным Н. А. Дидковского, после введения 500 мг десферала у больных гетерозиготной β -талассемией с мочой выделялось в среднем $1,77 \pm 0,45$ мг железа в сутки (при норме 0,7—1,3 мг). Запасы железа нередко оказываются повышенными при определении с помощью исследования количества ферритина сыворотки [Siimes et al., 1974].

Характерным признаком гетерозиготной β -талассемии является повышение осмотической резистентности. Следует лишь отметить, что это повышение иногда удается выявить лишь при использовании количественного метода. В большинстве случаев гетерозиготной талассемии в концентрации 0,3% хлорида натрия гемолизируется лишь 80—85% эритроцитов (в норме 97—100%). Нередко 100% гемолиз при талассемии наступает лишь в дистиллированной воде. Иногда используют метод определения осмотической резистентности в низких концентрациях поваренной соли в качестве отборочного теста при популяционном исследовании. Следует лишь помнить о неспецифичности этого теста: его положительный результат встречается и при других гипохромных анемиях. Почти у 3/4 больных гетерозиготной β -талассемией обнаруживается повышение уровня непрямого билирубина. Чаше это повышение бывает незначительным — 23,9—30,8 мкмоль/л (1,4—1,8 мг%).

Диагноз гетерозиготной β -талассемии в типичных случаях не представляет большой трудности. Если у больного обнаруживается умеренная гипохромная анемия с нормальным или высоким уровнем сывороточного железа, исследованного не на фоне приема препаратов железа, при увеличении селезенки, небольшой гипербилирубинемии, выраженной гипохромии с небольшой мишеневидностью эритроцитов, с базофильной пунктиацией эритроцитов, следует в первую очередь подумать о гетерозиготной β -талассемии. Диагноз может быть подтвержден обнаружением повышенного количества гемоглобина A₂ и реже гемоглобина F.

Для количественного определения гемоглобина A₂ используется метод электрофореза на ацетатцеллюлозе (рис. 9). Содержание гемоглобина A₂ при гетерозиготной β -талассемии увеличивается до 4,2—8,9% (от общего количества гемоглобина). Примерно у половины больных обнаруживается увеличение содержания фетального гемоглобина до 2,5—7%.

Важным диагностическим признаком является наличие подобного заболевания у кого-либо из членов семьи.

α -ТАЛАССЕМИЯ

Синтез α -цепи глобина в отличие от синтеза β -цепи контролируется двумя парами по всей вероятности неравнозначных генов (1 аллелями). Поэтому возможно много различных вариантов α -талассемии. В случае полного отсутствия α -цепи, при гомозиготном нарушении функции всех четырех аллелей у плода не может быть фетального гемоглобина, и плод нежизнеспособен. При поражении одного или двух аллелей имеет место нетяжелая анемия.

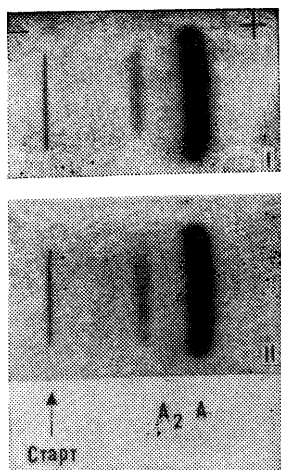


Рис. 9. Электрофореграмма гемоглобина больного гетерозиготной бета-талассемией на полосках ацетатцеллюлозы. I — норма; II — бета-талассемия.

Клинические проявления α -талассемии с поражением двух аллелей, вероятно, зависят от того, какие из двух аллелей поражены. Симптомы почти полностью повторяют клиническую картину гетерозиготной β -талассемии. Нередко при этом обнаруживается увеличение размеров селезенки, реже печени. Определяется умеренная гипохромная анемия с наличием мишеневидных эритроцитов и эритроцитов с базофильной пунктацией, небольшое повышение уровня ретикулоцитов и резкое раздражение красного ростка костного мозга, небольшая гипербилирубинемия и повышение железа сыворотки, повышение осмотической резистентности эритроцитов. Характерно наличие в семье кровных родственников, имеющих такую же анемию. Однако в отличие от β -талассемии при α -талассемии не увеличивается количество гемоглобина F и гемоглобина A₂. Это связано с тем, что фетальный гемоглобин и гемоглобин A₂, так же как и гемоглобин A, содержат α -цепь. Следовательно, в отличие от β -талассемии соотношения между фракциями при α -талассемии не меняются.

Диагноз α -талассемии можно предполагать, когда клиническая картина болезни напоминает β -талассемию, но нет увеличения содержания гемоглобина A₂ и F. Диагноз α -талассемии может быть подтвержден в этих случаях лишь при изучении биосинтеза цепей глобина *in vitro* [Идельсон Л. И., Дидковский Н. А.,

1972; Лимборская С. А. и др., 1978]. Способность ретикулоцитов периферической крови синтезировать гемоглобин была доказана Ворсоок с соавт. (1962). При инкубации ретикулоцитов в культуральной среде, содержащей меченую аминокислоту, Марка и Вурка (1964), Нейвуд и соавт. (1964, 1965) выявили количественное снижение синтеза β -цепи при β -талассемии. Мы с Н. А. Дидковским использовали метод биосинтеза цепей глобина. В инкубационную среду прибавляли аспарагиновую кислоту, меченную ¹⁴C. Разделение цепей глобина проводили по методу Хайяши. Отношение радиоактивности, включенной в α -цепь, к активности β -цепей у больных контрольной группы составляло $0,99 \pm 0,02$. Это говорит о ненарушенном, сбалансированном синтезе цепей глобина. При бета-талассемии отношение α/β составляло в среднем $1,47 \pm 0,05$, т. е. имело место снижение биосинтеза β -цепи. Однако для диагностики бета-талассемии редко приходится прибегать к этому методу. Этот метод незаменим в диагностике α -талассемии. При α -талассемии обнаруживается уменьшение включения метки в α -цепь, в результате чего отношение α/β резко снижается.

В дальнейшем С. А. Лимборская и соавт. использовали для биосинтеза глобина ³H-лейцин, а главное — другой, более совершенный метод разделения α - и β -цепей, что позволило повысить точность исследования. При помощи этого метода нам совместно с Н. А. Дидковским, а затем совместно с С. А. Лимборской и Р. Ф. Гарькавцевой удалось диагностировать ряд случаев α -талассемии.

Больная К-ва, 6 лет, наблюдалась нами с Н. А. Дидковским в 1971 г. Девочка направлена на консультацию с диагнозом: инфекционный мононуклеоз. Диагноз в клинике был подтвержден. Однако при осмотре обращала на себя внимание некоторая бледность кожных покровов и легкая иктеричность склер. Печень и селезенка не увеличены. Анализ крови: Hb 95 г/л (9,5 г%), эр. $4,7 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,6. В мазках периферической крови обнаружены мишеневидные эритроциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз. В значительной части эритроцитов определялась базофильная пунктация. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Начало гемолиза — в 0,55% растворе поваренной соли (4% гемолиза). Полный гемолиз наступал лишь в дистиллированной воде. У матери большой патологии не выявлено. Отец больной, по национальности карачаевец, также никаких жалоб не предъявлял. Однако при исследовании его крови выявлена гипохромия эритроцитов, базофильная пунктация. Обнаружено некоторое снижение содержания гемоглобина A2 и почти полное отсутствие гемоглобина F.

Таким образом, у девочки и у ее отца имелись явные признаки гетерозиготной талассемии, однако нормальный уровень гемоглобина A2 и F давал возможность исключить гетерозиготную бета-талассемию и поставить с наибольшей вероятностью диагноз α -талассемии. Для уточнения диагноза изучен биосинтез цепей глобина ретикулоцитами периферической крови с помощью аспарагиновой кислоты, меченной ^{14}C . Выявлено снижение соотношения α/β до 0,78, что подтверждало диагноз α -талассемии.

Мы наблюдали больного А. из Ашхабада, по национальности армянина, 50 лет, у которого в течение многих лет выявлялась умеренная гипохромная анемия. Больного неоднократно лечили препаратами железа без эффекта. При поступлении в клинику состояние больного вполне удовлетворительное. Отмечалось небольшое увеличение размеров селезенки. Селезенку удалось пропальпировать в положении на боку. Анализ крови: Hb 110 г/л (11 г%), цв. показатель 0,62. Содержание билирубина 20,5 мкмоль/л (1,2 мг%), содержание железа — 28,8 мкмоль/л (160 мкг%). В мазках крови выраженная гипохромия, нерезко выраженная мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация; содержание ретикулоцитов — 3,6%; резкое раздражение красного костного мозга. Была заподозрена гетерозиготная бета-талассемия, однако при исследовании установлено, что содержание гемоглобина F и A₂ в пределах нормы. Было исследовано соотношение между синтезированными α - и β -цепями и обнаружен выраженный дисбаланс с резким снижением синтеза α -цепи. Отношение $\alpha/\beta = 0,39$. Таким образом, у больного была диагностирована α -талассемия.

α -Талассемия иногда может быть диагностирована у новорожденных. При исследовании их крови электрофоретически обнаруживается гемоглобин Bart, лишенный α -цепи. Этот гемоглобин состоит из 4 γ -цепей.

Гемоглобинопатия H — один из вариантов α -талассемии; она была описана в 1955 г. Rigas. Автор наблюдал 2 больных гемолитической анемией, у которых при электрофорезе гемоглобина в щелочном буфере была обнаружена дополнительная фракция, движущаяся впереди гемоглобина A. В кислой среде этот гемоглобин движется к катоду, тогда как гемоглобин A движется к аноду.

Для этой формы талассемии характерно сравнительно нетяжелое течение болезни, значительное увеличение размеров селезенки, увеличение размеров печени, небольшая желтуха за счет увеличения непрямого билирубина, анемия различной выраженности, но чаще всего содержание гемоглобина не ниже 70—80 г/л (7,8 г%). Отмечается выраженная гипохромия эритроцитов, мишеневидность, базофильная пунктация. Так же как и при других формах талассемии, при гемоглобинопатии H обнаруживаются признаки неэффективного эритропоэза: резкое раздражение красного ростка костного мозга при небольшом повышении уровня ретикулоцитов.

Особенностью, отличающей гемоглобинопатию H от других форм талассемии, являются множественные мелкие включения во всех эритроцитах, выявляющихся в клетках после инкубации с краской крезиловой синей яркой. Они обусловлены тем, что нестабильный гемоглобин H, состоящий из 4 β -цепей, под влиянием краски-окислителя выпадает в осадок. Этот гемоглобин нестабилен также в растворе гемолизата. Он выпадает в осадок при 55°C в течение 1 ч, легко выпадает в осадок в среде, содержащей изопропиловый спирт, при 37°C.

Под нашим наблюдением находились ряд семей, больных α -талассемией; некоторые члены этих семей страдали гемоглобинопатией H. Первую такую больную мы наблюдали с Н. А. Дидковским в 1970 г.

Больная К-ва, 32 лет, русская. В течение многих лет отмечала слабость, снижение трудоспособности, тяжесть в левом подреберье. При поступлении в клинику состояние вполне удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки бледны, нерезко выраженная желтушность. Печень не увеличена. Селезенка значительно увеличена, плотная, выступает на 5 см из-под реберного края, умеренно болезненна.

Анализ крови: Hb 90 г/л (9 г%), эр. $4,5 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,6. В пунктате костного мозга — резкое раздражение красного ростка, лейко/эритро — 0,9/1. Содержание ретикулоцитов при обычном методе исследования определить не удается, так как почти во всех эритроцитах обнаруживаются крупные включения. В больнице, из которой больная была направлена, определено 89% ретикулоцитов. При тщательном исследовании в клинике установлено, что количество ретикулоцитов у больной всего 3%. За ретикулоциты были приняты эритроциты с выпавшим в осадок нестабильным гемоглобином H (рис. 10). В мазке периферической крови обнару-

жено большое количество мишеневидных эритроцитов, анизоцитов, пойкилоцитов. Билирубина в сыворотке 23,4 мкмоль/л (1,37 мг%) за счет непрямого. Содержание железа сыворотки 28,1 мкмоль/л (156 мкг%). Осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Активность проверенных ферментов эритроцитов нормальная. Продолжительность жизни эритроцитов в пределах нижней границы нормы. Отмечено повышенное разрушение эритроцитов в селезенке.

Содержание гемоглобина A₂ оказалось сниженным, содержание гемоглобина F — нормальным. При электрофорезе гемоглобина в мединал-вероналовом буфере при pH 8,6 выявлена фракция,двигающаяся впереди гемоглобина (рис. 11). Для идентификации гемоглобина проведен электрофорез в фосфатном буфере при pH 6,5. На рис. 12 показано, что у больной К. имеется гемоглобин H; содержание его оказалось 23%. Изучение биосинтеза цепей глобина *in vitro* с использованием меченой аспарагиновой кислоты выявило резкое снижение биосинтеза α -цепи. Гемоглобинопатия H выявлена у брата больной, у матери больной, дочери больной, сестры больной и сына этой сестры выявлено снижение гемогло-

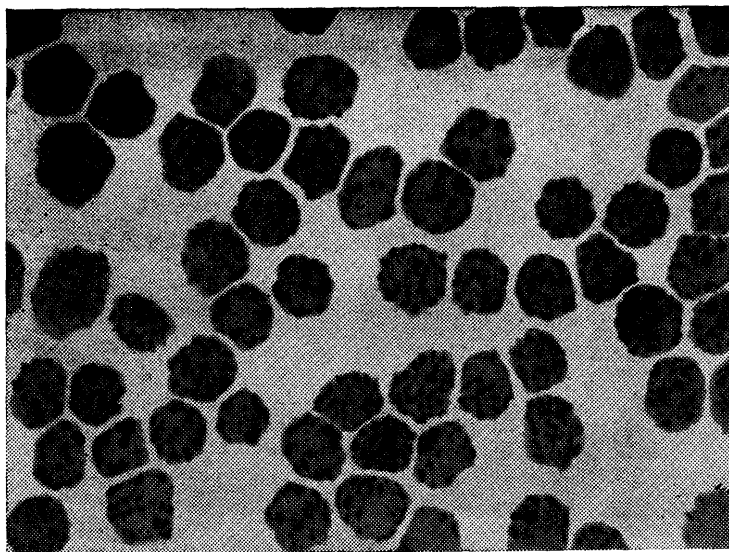


Рис. 10. Включения в эритроциты при гемоглобинопатии H.

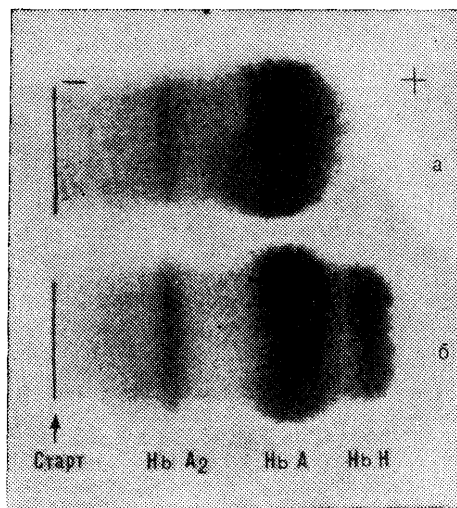


Рис. 11. Электрофореграмма (мединал-вероналовый буфер, pH8,6). а — гемоглобин донора; б — гемоглобинопатия H.

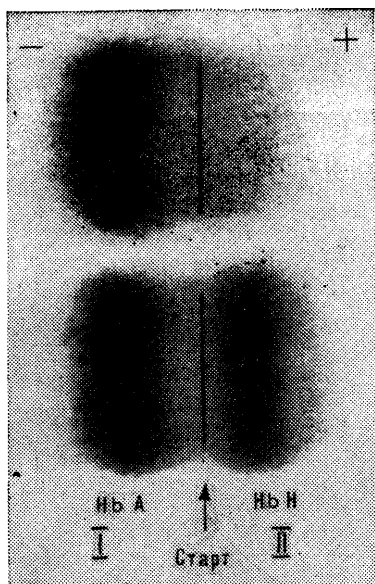


Рис. 12. Электрофореграмма (фосфатный буфер, рН 6,5).

I — гемоглинопатия Н; II — гемоглибин донора.

бина и гипохромия эритроцитов. У них имеется талассемия без гемоглинопатии Н.

Больной была произведена спленэктомия. Масса селезенки 740 г. Содержание гемоглибина повысилось сначала до 100, а затем до 120 г/л (10—12 г%). Осталась гипохромия эритроцитов. Состояние больной значительно улучшилось, уменьшилась слабость.

Трудности в дифференциальной диагностике гемоглинопатии Н могут возникать при сочетании гемоглинопатии Н с другими заболеваниями, например с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Больной Г., 18 лет, азербайджанец, студент, поступил в тяжелом состоянии в одну из московских больниц. В прошлом у больного отмечалась умеренная гипохромная анемия. Незадолго перед поступлением заболел гриппом; была заподозрена очаговая пневмония, в связи с чем больному был назначен сульфадиметоксин. На 4-й день от начала приема лекарства у больного появилась черная моча, кожа приобрела желтый оттенок, и больной был вначале направлен в инфекционную больницу с подозрением на острый инфекционный гепатит, а затем переведен в гематологическое отделение больницы. При поступлении: Нб 35 г/л (3,5 г%), эр. $1,9 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,55. Значительно увеличена селезенка. Гипербилирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина. После проведения гемотрансфузий состояние больного улучшилось, он был доставлен на консультацию на кафедру гематологии ЦОЛИУВ.

В этот период содержание гемоглибина было 80 г/л (8 г%), содержание эритроцитов $4 \cdot 10^{12}$ /л, оставался низким цветовой показатель. Содержание железа сыворотки было нормальным. При просмотре мазков определялись выраженная гипохромия, мишеневидность эритроцитов, выраженная базофильная пунктация.

Острый гемолитический криз у больного после приема лекарства не мог быть связан с талассемией. Такие кризы наблюдаются у лиц с наследственным дефицитом активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Этот ферментный дефицит широко распространен в Азербайджане [Джавадов Р. Б., 1968;

Лысенко А. Я., Идельсон Л. И. и Воронов А. А., 1976]. Однако при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы анемия носит всегда нормохромный характер. Наличие гипохромии эритроцитов при нормальном содержании железа давало основание заподозрить у больного гетерозиготную бета-талассемию, также широко распространенную в Азербайджане. Однако для гетерозиготной бета-талассемии нехарактерно очень большое увеличение селезенки, которое выявлялось у больного. При просмотре мазков, окрашенных бриллиантовым крезиловым синим для подсчета ретикулоцитов, в каждом эритроците обнаруживались включения нестабильного гемоглибина. При электрофорезе гемоглибина была выявлена фракция гемоглибина Н, двигающаяся при рН 8,6 впереди гемоглибина А.

Больному была произведена спленэктомия, после чего его состояние значительно улучшилось. Кроме того, был подтвержден наследственный дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, в связи с чем больному был дан список лекарств, которые он не должен применять.

$\beta\delta$ -ТАЛАССЕМИЯ

Для $\beta\delta$ -талассемии характерно нарушение синтеза как β -цепи глобина, так и δ -цепи. Обычно при гетерозиготной бета-талассемии наблюдается увеличение количества гемоглобина A₂. Однако гемоглобин A₂ содержит δ -цепь; следовательно, при сочетании β -талассемии с δ -талассемией отсутствует наиболее характерный лабораторный признак β -талассемии — увеличение содержания гемоглобина A₂. Нередко при этом обнаруживается увеличение гемоглобина F при нормальном или пониженном количестве гемоглобина A₂ (так называемая HbF-талассемия). Случаи δ -талассемии были описаны Fessas и Stomatoyannopoulos (1962); Zuelzer с соавт. (1961); Polosa, Motto (1963).

При гомозиготной бета-талассемии, сочетающейся с δ -талассемией, обнаруживается, что почти весь гемоглобин у ребенка составляет гемоглобин F, содержание гемоглобина A₂ при этом либо снижено, либо он может вообще отсутствовать. Имеются данные о более легком течении гомозиготной талассемии, протекающей со стопроцентным гемоглобином F. Мы с Н. А. Дидковским в 1971 г. наблюдали больную с $\beta\delta$ -талассемией.

Больная А-н, 6 лет, армянка. С первого года после рождения отмечалась бледность и желтушность кожных покровов, часто болела простудными заболеваниями. При поступлении в нашу клинику общее состояние ребенка удовлетворительное. Отмечается некоторое отставание в росте и массе тела. Череп башенной формы, высокое твердое небо, узкий просвет глаз. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком. Печень увеличена незначительно. Селезенка при пальпации выступает на 10 см, плотная, несколько болезненная. Анализ крови: Hb 46 г/л (4,6 г%), эр. $2,04 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,7, СОЭ 28 мм/ч, ретикулоц. 2,3%; тромбоц. $146 \cdot 10^9$ /л, л. $7,6 \cdot 10^9$ /л, миелоц. 1 %, метамиелоц. 1%, п. 2%, с. 31%, э. 7%, лимф. 42%, мон. 12%, эритрокарициты — 8:100 лейкоцитов.

В мазке периферической крови обнаружено большое количество мишеневидных эритроцитов, анизоцитоз, пойкилоцитоз, эритроциты с базофильной пунктацией. Билирубин сыворотки крови — 22,9 мкмоль/л (1,34 мг%); 20,1 мкмоль/л (1,18 мг%) — непрямой. Содержание железа сыворотки 43,2 мкмоль/л (240 мкг%), осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Реакция Кумбса отрицательная, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов в пределах нормы. Содержание фетального гемоглобина эритроцитов — 98,5%, гемоглобин А отсутствует, содержание гемоглобина A₂ — 1,5% (норма 2—3,9%).

Родители ребенка жалоб не предъявляли. У матери в мазках периферической крови обнаружены мишеневидные эритроциты. Имелась умеренная гипохромная анемия — содержание гемоглобина 110 г/л (11 г%), цветовой показатель 0,67. Содержание гемоглобина A₂ у матери оказалось сниженным (1,4%), а гемоглобина F — повышенным (5,4%). Это позволило диагностировать у нее гетерозиготную бета- и гетерозиготную δ -талассемию с минимальными клиническими проявлениями. У отца больной также выявлены единичные мишеневидные эритроциты, гипохромия эритроцитов, повышение осмотической резистентности эритроцитов. Содержание гемоглобина A₂ у отца 4,6%, содержание гемоглобина F — 1,4%.

Таким образом, девочка унаследовала от отца ген бета-талассемии и нормальный ген дельта-цепи, а от матери девочка унаследовала ген как бета-талассемии, так и дельта-талассемии. В результате этого у ребенка отсутствовало увеличение гемоглобина A₂, характерное для бета-талассемии.

Случаи гомозиготной HbF-талассемии в Советском Союзе были описаны также А. Г. Назарли с соавт. (1973).

Диагностика гомозиготной F-талассемии трудностей не представляет. Значительно более сложна диагностика гетерозиготной талассемии, особенно в тех случаях, когда отсутствует увеличение содержания гемоглобина F. В этих случаях диагноз может быть поставлен лишь при изучении биосинтеза цепей глобина *in vitro*.

Так, в 1975 г. мы с Н. А. Дидковским описывали больного гетерозиготной бета-талассемией с нормальным содержанием гемоглобина A₂ и значительным увеличением гемоглобина F (до 5%). У больного, узбека по национальности, была типичная картина гетерозиготной талассемии (умеренная гипохромная анемия, увеличение размеров селезенки, небольшое повышение билирубина, выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов, раздражение красного ростка костного мозга, нормальное содержание сывороточного железа). Исследование биосинтеза цепей глобина показало, что отношение α/β повышено до 1,61 (в норме около 1).

Мы с С. А. Лимборской наблюдали больного, у которого также была типичная картина гетерозиготной талассемии: умеренная гипохромная анемия (содержание гемоглобина 98 г/л, или 9,8 г %; цветовой показатель 0,7), увеличение размеров селезенки, нормальное содержание железа, небольшое увеличение билирубина за счет непрямого, гипохромия и мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация эритроцитов, резкое раздражение красного ростка костного мозга при небольшом повышении уровня ретикулоцитов. Однако содержание гемоглобина F и A₂ было нормальным. Исследование биосинтеза цепей глобина *in vitro* показало, что речь идет о гетерозиготной бета-талассемии. Отношение α/β равнялось 1,46.

ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯ LEPORE

Гемоглинопатия Lepore — формы талассемии, при которых синтез альфа-цепи гемоглобина нормальный, тогда как синтез второй цепи нарушен. Вместо нормальной бета-цепи синтезируется своеобразная цепь, состоящая из фрагментов как бета-, так и дельта-цепи. Пять разных гемоглинопатий группы Lepore отличаются друг от друга участками бета- и дельта-цепи.

По клинической картине гомозиготная форма гемоглинопатий Lepore неотличима от гомозиготной бета-талассемии. При этом обнаруживается около 70—80% гемоглобина F и около 20% гемоглобина Lepore. Гетерозиготная форма гемоглинопатий Lepore не отличается от гетерозиготной бета-талассемии.

У гетерозиготных носителей гемоглобина Lepore содержание гемоглобина Lepore составляет 7—8%, при этом снижается содержание гемоглобина A₂ и повышается содержание гемоглобина F. Обычный электрофорез гемоглобина на бумаге или ацетатцеллюлозе не может выявить гемоглинобины Lepore, они выявляются лишь при использовании трис-буфера. Еще лучше отделяются от гемоглобина A гемоглинобины группы Lepore при электрофорезе на крахмале. Гемоглинопатий Lepore встречаются очень редко и не имеют большого клинического значения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз гетерозиготной талассемии приходится проводить с желездефицитной анемией. Больные наблюдаются много лет, лечатся препаратами железа, однако эффекта такая терапия не дает. В этих случаях врач должен в первую очередь подумать о талассемии. Нам неоднократно приходилось наблюдать, когда врачи ставили диагноз желездефицитной анемии таким больным либо в связи с тем, что у женщин были обильные и длительные менструальные кровопотери, либо обнаруживалась ахилия, которую считали причиной малокровия.

Особенно сложно бывает в этих случаях поставить диагноз больным, у которых нет гипербилирубинемии и не удается прощупать селезенку. В этих случаях врач должен подумать о талассемии при обнаружении у больного нормального содержания сывороточного железа, при неэффективности лечения препаратами железа в прошлом.

Дифференциальный диагноз гетерозиготной талассемии приходится проводить и со свинцовой интоксикацией. При свинцовой интоксикации, как и при талассемии, наблюдается гипохромная анемия с высоким содержанием железа, базофильная пунктация эритроцитов. Однако для талассемии нехарактерны неврологическая симптоматика и боли в животе. В то же время при свинцовом отравлении размеры селезенки нормальные, нет многолетнего анамнеза малокровия, отсутствуют указания на подобное малокровие у кровных родственников (за исключением тех случаев, когда они вместе ели продукты, содержащие свинец).

Мы с Н. А. Дидковским наблюдали мальчика 11 лет, русского, направленного на консультацию в клинику с подозрением на свинцовое отравление. Мать ребенка маляр, работала со свинцовыми красками, у нее была профессиональная инвалидность. Сын, по словам матери, имел контакт со свинцовыми красками.

У ребенка наблюдалась умеренная гипохромная анемия, повышение содержания билирубина 24,4 мкмоль/л (до 1,5 мг%), ретикулоцитов, базофильная пунктация. Осмотр ребенка и матери сразу позволил исключить свинцовое отравление: обнаружено увеличение размеров селезенки как у матери, так и у мальчика. Содержание δ-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина было нормальным. При просмотре мазков крови выявлена значительная мишеневидность эритроцитов. Была заподозрена гетерозиготная β-талассемия. При электрофорезе гемоглобина у матери и у сына обнаружено повышение содержания гемоглобина A₂.

Дифференциальный диагноз гетерозиготной талассемии приходится иногда проводить с эритремией. Это связано с тем, что у больных с гетерозиготной талассемией на фоне гипохромии при удовлетворительном уровне гемоглобина содержание эритроцитов может повыситься до $6 \cdot 10^{12}/л$. При этом обнаруживаются признаки повышенного гемолиза, небольшая гипербилирубинемия, анизоцитоз, гипохромия, мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов.

Больной В., 42 лет, был направлен на кафедру гематологии ЦОЛИУВ с подозрением на эритремию. Анализ крови: Hb 115 г/л (11,5 г%), $5,8 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,59. Отмечалась легкая иктеричность склер. В подреберье пальпировалась селезенка, в мазках выявлена гипохромия, мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов. Содержание железа в сыворотке 30,6 мкмоль/л (170 мкг%), билирубин — 22,2 мкмоль/л (1,3 мг%) за счет непрямого. У сына больного также умеренная гипохромия эритроцитов. При исследовании крови обнаружено нормальное содержание гемоглобина F; уровень гемоглобина A₂ 4,5% у отца и 4,7% у сына. Исследование биосинтеза цепей глобина *in vitro* подтвердило диагноз гетерозиготной β-талассемии. Соотношение между синтезом α- и β-цепей повышено — 1,6.

Мы наблюдали случаи, когда больным гетерозиготной β -талассемией ошибочно ставили диагноз эритромиелоза. Основанием для этого было резкое раздражение красного ростка костного мозга, появление мегалобластических форм.

Один из больных (армянин 20 лет) поступил в госпиталь в связи с бледностью и небольшой желтушностью. При исследовании была обнаружена умеренная гипохромная анемия, небольшое увеличение размеров селезенки. Резкое раздражение красного ростка костного мозга, наличие мегалобластических форм, небольшой ретикулоцитоз и наличие эритрокарицитов в периферической крови дали основание заподозрить у больного эритромиелоз. Однако общее удовлетворительное состояние больного, наличие у матери большого гипохромной анемии и увеличенной селезенки, отсутствие бластов в костном мозге, значительная гипохромия эритроцитов, мишеневидность, наличие базофильной пунктации позволили установить гетерозиготную β -талассемию, которая была подтверждена электрофорезом гемоглобина. Прошло 10 лет. Больной чувствует себя вполне удовлетворительно. Содержание гемоглобина 98 г/л (9,8 г%), цв. показатель 0,6.

Трудности возникают при дифференциальной диагностике $\beta\delta$ -талассемии в связи с отсутствием повышения содержания гемоглобина A₂ и при диагностике α -талассемии. В этих случаях заподозрить талассемию помогает характерная клиническая картина болезни, а отсутствие увеличения гемоглобина A₂ при повышенном гемоглобине F дает основание говорить о $\beta\delta$ -талассемии; отсутствие увеличения как гемоглобина A₃, так и фетального гемоглобина заставляет подумать о α -талассемии. Диагноз подтверждается лишь исследованием биосинтеза цепей глобина.

Чаще наблюдается недооценка признаков талассемии, и больным гетерозиготной талассемией ставят другие диагнозы. Однако следует отметить, что осведомленность медицинского персонала о наличии на юге нашей страны талассемии иногда приводит и к гипердиагностике талассемии.

Больной Д-я, 13 лет, грузин, школьник. Направлен в клинику с диагнозом: талассемия. Основанием для диагноза послужил гипохромный характер анемии, наличие мишеневидных эритроцитов, нормальное содержание сывороточного железа, национальность больного.

При поступлении в клинику состояние больного удовлетворительное. Печень и селезенка не прощупываются. Анализ крови: Hb 80 г/л (8 г%), цв. показатель 0,6; ретикулоц. 0,5%. При просмотре мазка выявляется гипохромия и небольшая мишеневидность эритроцитов. Железо сыворотки — 8,6 мкмоль/л (48 мкг%); нормальное содержание железа, определенное в поликлинике, направившей больного, было связано с тем, что исследование проводилось на фоне приема препаратов железа. Содержание гемоглобина F и A₂ в пределах нормы. При исследовании кала больного обнаружены яйца трех видов глистов: *Ankylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoidis* и *Trichocephalus trichiuris*. После проведенной дегельминтизации и терапии препаратами железа уровень гемоглобина повысился до 150 г/л (15 г%).

В данном наблюдении два признака направили врача по неверному пути — нормальное содержание железа, которое было определено в период приема препаратов железа, и мишеневидность эритроцитов. Следует отметить, что признак мишеневидности не является специфичным. Мишеневидность — это проявление избыточной поверхности эритроцитов, повышенного содержания в них холестерина. Поэтому неудивительно, что мишеневидные эритроциты встречаются не только при талассемии, но в малом количестве и при железодефицитной анемии, а в большом количестве мишеневидные эритроциты обнаруживаются при состояниях, протекающих с увеличением содержания холестерина, например при обтурации желчных путей, а также после спленэктомии.

Гипердиагностика талассемии возможна также при выявлении у больного высокого уровня гемоглобина F, который может быть при некоторых наследственных заболеваниях, не связанных с талассемией, а также при некоторых приобретенных формах патологии.

Из наследственных болезней следует отметить наследственное носительство гемоглобина F — группу наследственных дефектов, при которых у практически здоровых или почти здоровых людей из поколения в поколение передается высокий уровень гемоглобина F (у гетерозиготных носителей — 15—25%). При этой болезни нет снижения синтеза γ -цепи, как это наблюдается при β -талассемии, но при рождении не прекращается синтез γ -цепи глобина. Высокий уровень гемоглобина F выявляется при некоторых формах гемоглобинопатий. Небольшое повышение содержания гемоглобина F обнаруживается иногда при болезни Маркиафавы — Микели, при наследственном микросфероцитозе [Козинец Г. И. и др., 1980], иногда оно наблюдается у беременных женщин.

Значительное повышение гемоглобина F отмечается при некоторых опухолевых заболеваниях системы крови и практически у всех больных ювенильным хроническим миелолейкозом — от 20 до 70% [Weatherall et al., 1968]. Содержание гемоглобина F увеличивается иногда при остром лимфобластном лейкозе у детей до 25% [Sheridan et al., 1976], при эритромиелозе до 42%, хотя у значительной части больных острым лимфобластным лейкозом и эритромиелозом содержание гемоглобина F бывает нормальным. Мы наблюдали повышение гемоглобина F до 10—15% у 2 больных парциальной красноклеточной аплазией. Под нашим наблюдением (совместно с А. И. Евдокимовой, Р. Ф. Гарькавцевой и С. А. Лимборской) находилась девочка с острым лимфобластным лейкозом, у которой содержание фетального гемоглобина повышалось до 24%. Исследование биосинтеза цепей глобина показало, что дисбаланса в синтезе α - и β -цепей у ребенка нет, соотношение α/β 1,0, что исклю-

чало талассемии. Однако наличие дисбаланса в синтезе цепей глобина тоже не является абсолютным доказательством наследственного дефекта — талассемии. По нашим данным [Лимборская С. А. и др., 1980], соотношение α/β нарушается у больных с низким содержанием ретикулоцитов в периферической крови, при этом соотношение может напоминать как бета-талассемию, так и α -талассемию.

Следует отметить, что в литературе описан ряд случаев гемобластов с классическим признаком α -талассемии — гемоглобинопатией H. Впервые гемоглобинопатия H при остром лейкозе была описана White с соавт. (1960). К настоящему времени известно около 20 таких описаний [Rosenzweig et al., 1968; Lehmann, 1970; Weatherall et al., 1978; Veer et al., 1979]. В 6 случаях был эритромиелоз, в 2 случаях — острый миелобластный лейкоз. У ряда больных обнаруживался хронический миелолейкоз или выявлялись другие опухоли, возникающие из клетки — предшественницы миелопоэза. У больных обнаруживался дисбаланс в синтезе цепей глобина. В сообщении Veer с соавт. (1979) соотношение α/β составило 0,049, было нарушено также образование мРНК, кодирующей α -цепь глобина. Самым сложным является выяснение вопроса, идет ли речь о приобретении дефекта синтеза глобина, связанном с опухолью системы крови, или о случайном сочетании опухоли с наследственным дефектом, не выявляемым до того, как человек заболел лейкозом. Доказательства приводятся косвенные, основанные на исследовании уровня гемоглобина, эритроцитов и морфологии эритроцитов у родственников, а также на сравнении анализов крови больного в период болезни со старыми анализами, сохранившимися у больного. Мы совместно с А. В. Пивником, С. А. Лимборской наблюдали больного с гемоглобинопатией H и эритромиелозом, у которого речь шла скорее всего о сочетании двух болезней.

Больной Р., 50 лет, находился под наблюдением клиники с 1977 г. До этого был практически здоров. Летом 1977 г. появились слабость, головокружение. При поступлении в клинику обнаружено увеличение размеров печени и селезенки. Анализ крови: Hb 77 г/л (7,7 г%), эр. $4,3 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,53, ретикулоц. 2,5%, тромбоц. $473 \cdot 10^9/л$, л. $8,6 \cdot 10^9/л$, п. 5%, с. 45%, э. 1%. лимф. 43%, мон. 6%, эритрокариоциты — 404:100 лейкоцитов.

При окраске ярким крезоловым синим в эритроцитах обнаружены включения нестабильного гемоглобина. При электрофорезе гемоглобина выявлен гемоглобин H (28%). Обнаружено резкое нарушение синтеза α -цепи ($\alpha/\beta=0,2$), что характерно для α -талассемии. Необычным для гемоглобинопатии H являлось обнаружение выраженного эритрокариоцитоза периферической крови, а также выявление огромного количества эритрокариоцитов в селезенке — 88%. В трепанате костного мозга — гиперплазия, повышение количества мегакариоцитов, наличие признаков начинающегося фиброза.

Больному была произведена спленэктомия. Масса селезенки 960 г. Состояние больного после операции значительно улучшилось, содержание гемоглобина повысилось до 90 г/л (9—10 г%), оставалась выраженная гипохромия — цветовой показатель 0,63. В июне 1979 г. состояние больного вновь ухудшилось. Значительно увеличились размеры печени. При повторной госпитализации Hb 60 г/л (6 г%), эр. $3,2 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,56, СОЭ 3 мм/ч, ретикулоц. 9,2%, тромбоц. $672 \cdot 10^9/л$, л. $16,1 \cdot 10^9/л$, бласты 10%, промиелоц. 1%, миелоц. 32%, ю. 4%, п. 19%, с. 20%, лимф. 12%, мон. 2%. Встречаются осколки мегакариоцитов. Эритрокариоциты — 1240: 100 лейкоцитов. В костном мозге соотношение лейко/ эритро 0,12/1,0. Количество бластов 3%. В 31% клеток выявляются гранулы железа, кольцом окружающие ядро. Содержание железа сыворотки нормальное. Изменений в карiotипе не выявлено.

Приведенные данные говорят о наличии у больного хронического эритромиелоза. Содержание гемоглобина H у больного за 2 года не изменилось. Для решения вопроса о характере взаимоотношения между опухолью крови и гемоглобинопатией H исследовали показатели крови и биосинтез цепей глобина у сестры, брата и двух дочерей больного. У одной из дочерей была выявлена легкая гипохромная анемия с нормальным содержанием железа без гемоглобина H, небольшое нарушение синтеза α -цепи, характерное для α -талассемии. Кроме того, из красных ядерных клеток больного, содержащихся в удаленной селезенке, выделены мРНК, кодирующие глобин, и методом гибридизации показано, что из 4 генов, ответственных за синтез α -цепи глобина, у больного имелся лишь 1 ген, что характерно для гемоглобинопатии H [Шипицина Г. И. и др., 1980]. Такое же исследование проведено для культуры фибробластов. В фибробластах выявлены аналогичные изменения, что доказывает наследственный, а не приобретенный характер патологии у нашего больного. Таким образом, вероятнее всего, больной страдает легкой формой α -талассемии, которая проявилась клинически после того, как развился хронический эритромиелоз.

Трудности в дифференциальной диагностике талассемий наступают в случаях, когда талассемия сочетается с другими болезнями или когда железодефицитная анемия сочетается с заболеваниями, при которых увеличивается селезенка.

Больной З., 23 лет, поступил в клинику в июле 1979 г. с жалобами на небольшую слабость. Считает себя больным с мая 1975 г. Во время службы в армии заболел рожистым воспалением голени, после чего развилось выраженное малокровие — содержание гемоглобина упало до 35 г/л (3,5 г%). Больной лечился преднизолоном, после чего содержание гемоглобина повысилось до нормы. Повторный криз выявился в 1976 г., когда содержание гемоглобина снизилось до 50 г/л (5 г%), отмечался низкий цветовой показатель, ускорение СОЭ, увеличение количества ретикулоцитов. Выявлялось резкое раздражение красного ростка костного мозга. Содержание сывороточного железа было нормальным. Повторно был получен эффект от лечения преднизолоном. Повторные гемолитические кризы возникали в 1978 и 1979 гг.

При поступлении в клинику состояние больного вполне удовлетворительное, селезенка не пальпируется. Печень выступает из подреберья на 0,5 см. Отмечается легкая гипохромная анемия: Hb 110 г/л (11 г%), эр. $5 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,66; СОЭ 3 мм/ч, ретикулоц. 3,6%, тромбоц. $488 \cdot 10^9$ /л. В костном мозге резко раздражен красный росток — лейко/эритро 0,85/1,0. При окраске костного мозга на железо обнаруживается большое количество сидеробластов с расположением ферритина вокруг ядра. Сывороточное железо — 34,2—37,8 мкмоль/л (190—210 мкг%), билирубин — 20,5 мкмоль/л (1,2 мг%). Гемоглобин F 0,9%, A2—4,2%.

Исследование биосинтеза цепей глобина выявило у больного дисбаланс: соотношение а/б 1,3 (при норме, 1,0). Все эти данные говорят о том, что у больного имеется гетерозиготная бета-талассемия. Дед больного по отцовской линии — грек. Однако одной талассемией объяснить всю клиническую картину не представляется возможным. Резкое падение гемоглобина до 35 г/л (3,5 г%), эффект от преднизолона дали основание заподозрить у больного аутоиммунную гемолитическую анемию. Проба Кумбса на антиэритроцитарные антитела была отрицательной, однако при более чувствительной агрегат-гемагглютинационной пробе на поверхности эритроцитов удалось обнаружить неполные антитела — агглютинины. Таким образом, у больного имело место сочетание гетерозиготной бета-талассемии с аутоиммунной гемолитической анемией в состоянии ремиссии. В случае обострения болезни рекомендована спленэктомия.

Железодефицитные анемии с увеличением размеров селезенки наблюдаются редко. В этих случаях речь идет чаще всего о сочетании железодефицитной анемии с гепатитом или с каким-либо гемобластозом. Увеличение селезенки характерно для изолированного легочного сидероза.

Иногда наблюдается сочетание гетерозиготной Р-талассемии с железодефицитной анемией. Такие сочетания особенно часты у многорожавших женщин и зонах широкого распространения бета-талассемии, например в Азербайджане, Таджикистане.

Мы наблюдали больную, у которой железодефицитная анемия сочеталась с альфа-талассемией.

В клинику для исследования была направлена больная Б., 21 года. Во время беременности (за полгода до болезни) содержание гемоглобина снижалось до 70 г/л (7 г%). С юности отмечаются обильные и длительные менструации.

При поступлении в клинику — явные признаки дефицита железа: резкое выпадение волос, ломкость ногтей, желание есть мел. Значительно увеличена селезенка. Анализ крови: Hb 40 г/л (4 г%), эр. $3 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,4; ретикулоц. 2,3%. Содержание железа сыворотки — 4,7 мкмоль/л, билирубин — 23,9 мкмоль/л (1,4 мг%) за счет непрямого. В костном мозге резкое раздражение красного ростка: соотношение лейко/эритро 0,2/1,0. Содержание железа в эритрокариоцитах костного мозга снижено.

Диагноз хронической постгеморрагической железодефицитной анемии сомнений не вызывал, однако оставался открытым вопрос о причинах резкого раздражения красного ростка костного мозга, небольшой гипербилирубинемии, увеличения селезенки. Было начато лечение ферроплексом по 6 таблеток в день. Кровопотери из желудочно-кишечного тракта при помощи ^{51}Cr не выявлено. Рентгенологически изменений в пищеводе, желудке и кишечнике не обнаружено. Пробы, характеризующие функциональное состояние печени, без изменений. Для окончательного исключения гепатита была сделана пункционная биопсия печени. Изменений не выявлено. На фоне лечения препаратами железа содержание гемоглобина у больной нормализовалось — 120 г/л (12 г%), однако цветовой показатель остался очень низким — 0,6, так как количество эритроцитов повысилось почти до $6 \cdot 10^{12}$ /л.

В мазках крови, кроме гипохромии эритроцитов, установлена мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов. Содержание гемоглобина F у больной 0,6%, содержание гемоглобина A2 1,4% как до лечения препаратами железа, так и после. При повторном исследовании содержание железа сыворотки (после пятидневного перерыва в лечении препаратами железа) — 25,2 мкмоль/л (140 мкг%). Заподозрена α -талассемия. Проведено исследование биосинтеза цепей глобина *in vitro* (С. А. Лимборская). Соотношение между синтезом α - и β -цепей оказалось резко сниженным (0,44 при норме 1,0), что характерно для α -талассемии. Состояние больной вполне удовлетворительное. Таким образом, у больной имело место сочетание тяжелого дефицита железа с легкой формой талассемии. Лечение в этой ситуации требовал дефицит железа.

Пренатальная диагностика гомозиготной β -талассемии целесообразна в тех случаях, когда мать и отец ребенка страдают гетерозиготной β -талассемией. Yvet Wai Kan и соавт. (1977) для пренатальной диагностики воспользовались методом пункции с получением крови из плаценты в период 18—23 нед беременности. Ретикулоциты плода инкубировали с аминокислотами, в том числе с лейцином, меченным тритием. Исследовали соотношение между синтезом β - и γ -цепи. В норме соотношение α/β колеблется от 0,068 до 0,094. При гетерозиготной β -талассемии это соотношение несколько снижается — 0,037—0,057. При гомозиготной β -талассемии β -цепь вообще не синтезируется. Таким образом, метод очень ценен в пренатальной диагностике гомозиготной β -талассемии, однако иногда вызывает осложнения — кровотечения из пупочного канатика и амнионит.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гомозиготной β -талассемии — задача трудная и малоблагодарная, хотя в настоящее время достигнут несомненный прогресс в этой области. В связи с тем что основные проявления болезни определяются уровнем гипоксии и активного эритропоэза в костях, в которых обычно кроветворение отсутствует, основное направление терапии — это трансфузии эритроцитов с раннего детства. В большинстве работ рекомендуется использовать для трансфузионной терапии отмытые или размороженные эритроциты. Вначале

применяют ударный курс лечения, при котором за 2—3 нед применяют 8—10 трансфузий. При этом содержание гемоглобина повышается до 120—140 г/л (12—14 г%). Затем трансфузии назначают реже — каждые 3—4 нед из расчета 20 мл крови на 1 кг массы тела больного; при этом стараются поддерживать уровень гемоглобина в пределах 90—100 г/л (9—10 г%) [Токарев Ю. Н., Скачилова Н. Н., 1978; Wolman, 1964; Necheles et al., 1974; Pearson, O'Brien, 1975]. Массивная трансфузионная терапия при талассемии приводит не только к улучшению общего состояния, но и к меньшим изменениям в скелете, чем у детей, не находящихся на такой терапии, к меньшему увеличению размеров селезенки, к снижению частоты тяжелых инфекции, улучшению развития детей. Такая терапия значительно продлевает жизнь больных гомозиготной талассемией, поэтому она уже нашла применение.

Однако имеется ряд осложнений этой терапии. Нередко наблюдаются пирогенные реакции, связанные с антилейкоцитарными антителами. В основном они развиваются при использовании цельной крови или недостаточно хорошо отмытых эритроцитов. По данным Ю. Н. Токарева и Н. Н. Скачиловой, использование размороженных эритроцитов не сопровождается пирогенными реакциями, тогда как у тех же больных при переливании обычной эритроцитарной массы наблюдались пирогенные реакции, а у некоторых больных — судороги и повышенный гемолиз.

Одним из серьезных осложнений трансфузионной терапии является гемосидероз органов. Он приводит к значительному увеличению размеров печени, появлению сахарного диабета, развитию сердечной недостаточности. Поэтому лечение гомозиготной талассемии предусматривает обязательное применение десферала для выведения избытка железа. Доза десферала зависит от количества перелитых эритроцитов и возраста больного. Доза десферала для маленьких детей — 10 мг/кг, для подростков — 500 мг в сутки. Допустимы и большие дозы — 1 г в сутки. Лекарство вводят внутримышечно. Рекомендуется сочетать введение десферала с приемом внутрь 200—500 мг аскорбиновой кислоты, так как, по данным Walsch с соавт. (1964), Warnik с соавт. (1969), аскорбиновая кислота усиливает действие десферала.

В тех случаях, когда, несмотря на трансфузионную терапию, обнаруживается значительное увеличение размеров селезенки, когда к признакам гипохромной анемии добавляется лейкопения и тромбоцитопения, ставится вопрос о показаниях к спленэктомии. По данным А. М. Ахундовой (1972), у некоторых больных гомозиготной талассемией после операции отмечен определенный эффект. В настоящее время считается более целесообразным проводить спленэктомию не в раннем возрасте, так как это снижает сопротивляемость детей к инфекции. Лечение гомозиготной талассемии указанными методами не приводит к серьезной ремиссии, однако улучшает общее состояние больных и увеличивает продолжительность их жизни.

Лечение гетерозиготной β -талассемии. В большинстве случаев лечения не требуется. Больные чувствуют себя удовлетворительно. Содержание гемоглобина колеблется в пределах 90—110 г/л (9—11 г%). При гетерозиготной β -талассемии гемотрансфузии не требуются. Спленэктомия производится крайне редко — лишь в тех случаях, когда размеры селезенки очень велики.

При гетерозиготной β -талассемии десферал целесообразно применять в тех случаях, когда отмечается высокое содержание сывороточного железа и высокое содержание железа в моче после введения 500 мг десферала. Десферал предотвращает явления сидероза при гетерозиготной талассемии, но не приводит к повышению уровня гемоглобина. При падении гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями, при беременности целесообразно применять фолиевую кислоту в дозе 0,005 г 1—2 раза в день, так как при неэффективном эритропоэзе, связанном с талассемией, потребляется значительное количество фолиевой кислоты.

Самое главное при гетерозиготной талассемии — не навредить. Врач должен помнить, что при гетерозиготной талассемии противопоказаны препараты железа, так как при этой болезни всегда имеется некоторый избыток железа, но чаще всего отсутствуют клинические проявления гемосидероза. Однако больные, которые получают внутрь препараты железа, чувствуют себя значительно хуже тех, кто не получает их. Самым опасным при талассемии является ошибочное использование препаратов железа для инъекций. После применения таких препаратов у больных, находившихся в удовлетворительном состоянии, наступает тяжелая декомпенсация, и они могут погибнуть от клинических проявлений тяжелого гемосидероза.

Больной Р., 41 года, еврей. Наблюдался нами совместно с Н. А. Дидковским, М. М. Тушинской и А. П. Беляевой. Неоднократные госпитализации, применение препаратов железа, в том числе и для парентерального введения, не только не дали результатов, но ухудшили состояние больного.

При осмотре в нашей клинике отмечена бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Обнаружено небольшое увеличение размеров селезенки и печени. Содержание гемоглобина 84 г/л (8,4 г%), а затем 65 г/л (6,5 г%), цветовой показатель 0,55; ретикулоцитов 1,4%. В мазках периферической крови выявлены анизоцитоз, пойкилоцитоз, резкая гипохромия, много мишеневидных эритроцитов, осмотическая резистентность повышена: в 0,3% растворе хлорида натрия гемолизировалось 83% эритроцитов (в норме 97—100%), в 0,25% растворе хлорида натрия — 90% (норма 100%). Полный гемолиз наступил только в дистиллированной воде. Билирубин в сыворотке 22,6 мкмоль/л (1,32 мг%). Содержание сывороточного железа оказалось повышенным до 49,3 мкмоль/л (275 мкг%). После введения десферала с мочой выделилось 4,01 мг железа (норма не более 1,3 мг). Содержание гемоглобина F и As оказалось нормальным. Это давало возможность отвергнуть диагноз бета-талассемии, который у нас в клинике вначале предполагался.

Был изучен биосинтез цепей глобина *in vitro* с помощью ^{14}C -аспарагиновой кислоты (Н. А. Дидковский). Соотношение между α - и β -цепями оказалось резко сниженным — 0,4 (в норме 1,0). Это позволило диагностировать у больного α -талассемию. При исследовании дочери больного отклонений от нормы не установлено. Исследовать других родственников не представлялось возможным. Особенностью данного наблюдения явилось развитие тяжелого инсулинорезистентного сахарного диабета, связанного с гемосидерозом поджелудочной железы, в связи с чем на длительный период был назначен десферал (500 мг в день). Несмотря на проводимое лечение десфералом, больной умер при нарастающих явлениях сердечной недостаточности. При гистологическом исследовании костного мозга обнаружена выраженная гиперплазия красного ростка. Установлен гемосидероз клеток печени, анулярный цирроз. В миокарде — отложение железа в мышечных волокнах и выраженная паренхиматозная дистрофия. Выявлено также отложение железа в поджелудочной железе и в клетках клубочковой зоны надпочечников.

Лечение α -талассемии практически не отличается от лечения гетерозиготной β -талассемии, за исключением гемоглобинопатии Н. Основным методом лечения гемоглобинопатии Н при выраженной анемии является спленэктомия. По нашим данным, спленэктомия при гемоглобинопатии Н ведет к повышению содержания гемоглобина на 20—30 г/л (2—3 г%) а эритроцитов на $1—1,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, при этом у больных остаются гипохромия эритроцитов и включения в эритроциты, обнаруживаемые окраской бриллиантовым крезильным синим. Кроме того, после спленэктомии в эритроцитах нередко появляются крупные, эксцентрически расположенные тельца Гейнца, которые в норме удаляются селезенкой. В остальном лечение гемоглобинопатии Н не отличается от лечения других видов α -талассемии.