

Лекции

© АНДРЕИЧЕВ Н.А., АНДРЕИЧЕВА Е.Н., 2016

УДК 616.155.194.8-079.4

Андреичев Н.А., Андреичева Е.Н.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОБМЕНОМ ЖЕЛЕЗА

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, Россия

♦ Железодефицитные состояния остаются актуальной проблемой во всем мире, встречаясь почти у половины населения земного шара. Частота возникновения дефицита железа (ДЖ) зависит от пола, возраста. У женщин особую роль играют гиперменоррея и повторные беременности (ДЖ и железодефицитная анемия (ЖДА) встречаются у женщин в 6 раз чаще, чем у мужчин). Анемия хронических заболеваний (АХЗ) по распространенности занимает 2-е место (после ЖДА). Распространенность АХЗ в пожилом и старческом возрасте варьирует в пределах 2,9—61% у мужчин и 3,3—41% у женщин, а в молодом и зрелом возрасте АХЗ чаще выявляется у женщин. Существуют анемии, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или повышены — сидероахрестические анемии (САА). Удельный вес их в структуре гипохромных анемий невелик. Представляются важными диагностика и дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа. Анемии разнообразны по клинико-гематологическим признакам. При выборе схем диагностики, лечения анемии различают по ведущему патогенетическому механизму, но для облегчения диагностики и дифференциальной диагностики учитывают классификации по цветовому показателю (ЦП) и морфологическую. Дифференциальный диагноз анемий основан на анализе данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. В анализе крови при анемии необходимо учитывать показатели Hb, размер эритроцитов, их насыщение Hb, средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, ЦП, количество ретикулоцитов и других клеток, позволяющих судить о характере и активности эритропоэза. В работе представлены алгоритм обследования больного при наличии гипохромной или микроцитарной анемии, диагностика и дифференциальная диагностика острой постгеморрагической анемии, анемии хронического течения, ЖДА, АХЗ, САА, железонасыщенной анемии вследствие свинцовой интоксикации, врожденной железонасыщенной анемии, железонасыщенной анемии лекарственного происхождения, тиропривной анемии, талассемий.

Ключевые слова: лекция; анемия; эритроцит; железо; железодефицитная анемия; анемия хронических заболеваний; диагноз; дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Андреичев Н.А., Андреичева Е.Н. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа. *Российский медицинский журнал.* 2016; 22(4): 213—221. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-213-221.

Для корреспонденции: Андреичев Наиль Александрович, канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, г. Казань, E-mail: nail_andre@mail.ru

Andreichev N.A., Andreicheva E.N.

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF ANEMIAS ASSOCIATED WITH IRON METABOLISM

The Kazanskiy state medical university, 420012, Kazan, Russia

♦ The iron-deficiency conditions continue to be an actual problem all over the world being present in half of population of the terrestrial globe. The development of iron deficiency often depends on gender and age. In females specific role is played by hypermenorrhea and repeated pregnancies (iron deficiency and iron-deficiency anemia are found 6 times more often in females than in males). The anemia of chronic diseases by its prevalence takes second place after iron-deficiency anemia. The prevalence of anemia of chronic diseases in elder and senile age varies within range 2,9–61% in males and 3,3–41% in females. In young and mature age anemia of chronic diseases more often occurs in females. There are anemias when content of iron in organism and its resources are within limits of norm or higher - sideroachrestical anemias. The percentage of them in structure of hypochromic anemias is smallish. The diagnostic and differential diagnostic of anemias related to iron metabolism. The anemias are diverse according to clinical hematological characteristics. At selection of diagnostic schemes, treatment of anemias differs on leading pathogenic mechanism. However, to facilitate diagnostic and differential diagnostic the color indicator and morphological classifications are considered. The differentiated diagnostic of anemias is based on data of clinical, laboratory and instrumental analysis. The blood analysis under anemia is to take into account indices of Hb, size of erythrocytes, their saturation with Hb, average volume of erythrocytes, and average content of hemoglobin in erythrocytes, amount of reticulocytes and other cells permitting judging about character and activity of erythropoiesis. The article presents algorithm of examination of patient under hypochromic and microcytic anemia, diagnostic and differentiated diagnostic of acute post-hemorrhagic anemia, anemia of chronic course, iron-deficiency anemia, anemia of chronic diseases, sideroachrestical anemia, iron-saturated anemia due to leaden intoxication, inherent iron-saturated anemia of pharmaceutical genesis, thyroprival anemia and thalassemia.

Keywords: lecture; anemia; erythrocytes; iron; iron-deficiency anemia; anemia of chronic diseases; diagnosis; differentiated diagnosis.

For citation: Andreichev N.A., Andreicheva E.N. The differential diagnostic of anemias associated with iron metabolism. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal).* 2016; 22(4): 213—221 (In Russ.)
DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-213-221.

For correspondence: Nail' A. Andreichev, candidate of medical sciences, associate professor, assistant of chair of hospital therapy.
E-mail: nail_andre@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Железодефицитные состояния (ЖДС) и в XXI веке остаются чрезвычайно актуальной проблемой для здравоохранения во всем мире, встречаясь почти у половины населения земного шара [1—19]. Частота возникновения дефицита железа (ДЖ) зависит от пола и возраста [3, 20—32]. У женщин особую роль играют гиперменорея и повторные беременности, в связи с чем ДЖ и железодефицитная анемия (ЖДА) встречаются у женщин в 6 раз чаще, чем у мужчин [4, 5, 7—17, 21, 25, 27, 28, 32—35]. В США ЖДА обнаружена у 1,2% взрослых мужчин и 8,4% женщин; латентный дефицит железа (ЛДЖ) выявлен у 3,3% мужчин и 20% женщин [36, 37]. В различных исследованиях показано, что не менее 4% женщин репродуктивного возраста, 20—30% беременных женщин (30—50% в конце беременности) и 1—2% мужчин всех возрастных категорий имеют выраженный ДЖ.

Среди всех анемий от 70 до 90% составляют анемии вследствие ДЖ. По данным ВОЗ, ЖДА занимает ведущее место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека. В России данную патологию регистрируют у 6—30% населения и почти у 80% беременных. В 1998 г. в России насчитывалось около 480 тыс. больных анемией, из них примерно 432 тыс. — ЖДА (2001). Наиболее значимые причины ДЖ: недостаточное питание в течение всей жизни, отсутствие животной пищи (вегетарианство), кровопотери, повторные кишечные инфекции, глистные инвазии.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) по распространенности занимает 2-е место (после ЖДА) среди анемий [4—7, 10, 12—15, 19, 22—24, 26, 29, 38—51]. Так, у 58% пациентов с анемическим синдромом, поступивших в течение 2 мес на стационарное лечение, обнаружили критерии АХЗ [41]. Распространенность данной анемии в пожилом и старческом возрасте варьирует от 2,9 до 61% у мужчин и от 3,3 до 41% у женщин, в то время как в молодом и зрелом возрасте АХЗ чаще выявляется у женщин [6, 23, 24, 26, 29, 32, 45, 48, 49, 51]. У госпитализированных пожилых больных ее частота достигает 36—80% (у амбулаторных больных 5—14%). Однако АХЗ вовсе не является прерогативой лиц пожилого и старческого возраста, просто это следствие накопления болезней, способствующих ее развитию. Кроветворение (в том числе эритропоэз), его эффективность и качество в пожилом и старческом возрасте не ухудшаются, сохраняются возможности репарации и эффективной регуляции при исклужении патологического влияния сопутствующих заболеваний.

Конкурирующими заболеваниями, вызывающими развитие АХЗ, являются хронические заболевания почек и печени (по 22% из всей группы анемий), легочные процессы и поражение желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (по 19—18%), эндокринные заболевания (16%), злокачественные новообразования и ревматоидный артрит (по 6—5%). У половины больных имеется сочетание болезней. Анемии, не связанные с обменом железа и хроническими заболеваниями, такие как апластические, приобретенные и наследственные гемолитические, B_{12} - и фолиевые дефицитные, составили всего 6%. Не удается установить причину анемии у 17—20% больных [23, 33—35, 38, 39, 40—48, 50, 51].

Поступающее в организм и высвобождающееся из разрушающихся эритроцитов железо переходит главным образом в депо, где и накапливается в макрофагальных клетках в виде железосодержащего белка ферритина. Перенос железа из клеточного ферритина к транс-

феррину (Тф) нарушен, что влечет за собой снижение уровня железа сыворотки (ЖС). Развивается перераспределительный или функциональный ДЖ вследствие накопления и блокады освобождения железа в тканевых макрофагах, что приводит к снижению доставки железа к эритрокарицитам костного мозга, нарушению эритропоэза и развитию анемии. Поскольку истинного ДЖ при этих АХЗ не наблюдается, более оправданно говорить не о железодефицитных, а о железоперераспределительных анемиях.

Выделение железоперераспределительных анемий или АХЗ в отдельный патогенетический вариант имеет важное практическое значение, так как при сходстве данного варианта с ЖДА терапевтические подходы при этих анемиях абсолютно разные. Некорректное заключение о наличии ДЖ у пациента с АХЗ влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений. Терапия железом в условиях длительной иммунной активации способствует образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, которые могут вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия железом может быть полезной у больных ревматоидным артритом при анемиях смешанного генеза.

Существует группа анемий, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако в связи с нарушением включения его в молекулу гемоглобина (в силу различных причин) железо не используется для синтеза гема. Такая анемия обозначается как сидероахрестическая (ахрезия — неиспользование) анемия (САА) [1, 2, 4, 5, 7, 9—19]. Удельный вес их в структуре гипохромных анемий невелик. Верификация САА («железонасыщенной») и ее дифференциальная диагностика с ЖДА имеют важное практическое значение. Ошибочная диагностика ЖДА у больных с САА обычно влечет за собой неоправданное назначение препаратов железа, которые в данной ситуации не только не дают эффекта, но еще больше «перегружают» запасы железа в депо и вызывают осложнения.

Поэтому представляется важной дифференциальная диагностика анемий, связанных и не связанных с обменом железа.

Анемии очень разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим признакам. Для решения стратегических вопросов о выборе схем диагностики и лечения анемии различают по ведущему патогенетическому механизму развития (Алексеев Г.А., 1970; Идельсон Л.И., 1979; Калиничева В.И., 1983; Natan D., Oski F., 2003), но для облегчения диагностики и проведения дифференциального диагноза учитывают морфологическую классификацию и классификацию по цветовому показателю (ЦП).

Дифференциальный диагноз анемических состояний основан на анализе клинических, лабораторных данных, а также на результатах инструментальных исследований. Приоритеты должны быть отданы лабораторным и инструментальным исследованиям, так как анализ клинических проявлений при этом помогает далеко не всегда [52—56]. В то же время знать клинические проявления, характерные для анемии, врач обязан. Они могут определяться симптомами уменьшения объема циркулирующей крови и проявляться артериальной гипотонией, коллапсом и даже геморрагическим шоком. Это бывает главным образом при острой кровопотере. Анемии ча-

сто сопровождаются симптомами гемической гипоксии: бледность кожи, слабость, одышка при физической нагрузке, головная боль, головокружение, сердцебиение. Внимание врача в первую очередь должно быть направлено на характер кроветворения. При получении анализа крови у больного с анемией врач должен учитывать не только показатели Hb и эритроцитов, но и размер эритроцитов, их насыщение Hb, а также количество ретикулоцитов, позволяющее судить о характере и активности эритропоэза. При этом количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, так же как и количество тромбоцитов, знать необходимо [57, 58]. В тех случаях, когда анализ крови делается с помощью анализаторов, обращают внимание на средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах.

Если анализ крови производится в лаборатории вручную, то следует в первую очередь высчитывать ЦП. При этом снижение ЦП заставляет планировать одну схему последующих действий, в то время как повышенный и нормальный ЦП обязывает вести диагностический поиск в ином направлении. Уже на этом этапе, обладая весьма ограниченной информацией, врач должен ставить предварительный диагноз, давая описательную характеристику анемии.

Вот ее примеры: гипохромная нормоцитарная гиперрегенераторная анемия средней степени тяжести; микроцитарная гиперрегенераторная гемолитическая анемия легкой степени тяжести; макроцитарная гиперхромная мегалобластная гиперрегенераторная анемия тяжелого течения; нормоцитарная нормохромная арегенераторная анемия тяжелого течения с признаками панцитопении; микроцитарная несфероцитарная гиперрегенераторная анемия средней степени тяжести.

Указывая в приведенных диагнозах степень насыщения эритроцитов Hb, следует иметь в виду, что определение у пациентов такого показателя, как средняя концентрация Hb в эритроците, не всегда может помочь при диагностике мегалобластной анемии, в то время как знание ЦП будет более информативно.

Диагностика острой постгеморрагической анемии. Имеется определенная сложность ранней диагностики острой постгеморрагической анемии как следствия скрытых внутренних кровотечений [59]. Она состоит в том, что изменения в периферической крови можно выявить только через несколько часов от начала кровотечения. Критерии диагностики: клинические признаки (симптомы зависят от объема кровопотери и от того, как быстро она произошла, — головокружение и обмороки, нарастающая артериальная гипотензия, особенно выраженная в ортостазе, холодный пот, дурнота, тахикардия). В тех случаях, когда частота пульса превышает 100 в 1 мин, а систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст., следует думать, что пациент потерял не менее 0,5 л крови. При этом клинические проявления разной степени выраженности — холодная липкая кожа, бессознательное состояние и/или тяжелый шок, смерть. Патология: повреждение сосудов, приводящее к кровотечению из сосудов в окружающие ткани или из организма; кровопотеря, превышающая 20% объема крови, приводит к нарушению поступления кислорода в ткани, в результате гибнут клетки в тканях. Данные лабораторных исследований (спустя 3—4 ч после кровопотери): количество лейкоцитов повышено со сдвигом влево, количество тромбоцитов повышено, количество эритроцитов — гематокрит (Ht) и

уровень Hb снижаются, нормоцитарная/нормохромная анемия, увеличение количества ретикулоцитов наблюдается спустя 2—5 дней после кровопотери; красный костный мозг — эритроидная гиперплазия. При подозрении на острое внутреннее кровотечение проводятся гинекологическое обследование, пальцевое обследование прямой кишки с оценкой состояния заднего свода и его пункция (при необходимости). После коррекции гиповолемии рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии. Наиболее частыми причинами острого внутреннего кровотечения бывают разрыв трубы при внематочной беременности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак и полипоз желудка и толстой кишки. У пожилых людей массивная кровопотеря может быть обусловлена множественными эрозиями слизистой оболочки желудка (так называемые дисциркуляторные язвы), непосредственной причиной развития которых нередко является острое нарушение мозгового или коронарного кровообращения.

Диагностический алгоритм при анемии хронического течения. При доказанной у больного анемии хронического течения оптимальным является следующий диагностический алгоритм: 1) первоначально исключается гемолитический характер анемии на основании исследования билирубина, ретикулоцитов и наличия стеркобилина в кале; 2) при исключении гемолиза тактика определяет картина периферической крови: а) при низком ЦП определяется уровень железа сыворотки — ЖС (его снижение обязывает искать причину гипохромии — источник кровоточивости, дефект питания, наличие опухолей, хроническая инфекция); б) при повышенном ЦП и панцитопении необходима стерильная пункция — она позволит подтвердить мегалобластную трансформацию костного мозга или лейкомию); 3) мегалобластное кроветворение обязывает исключать опухоль желудка, глистную инвазию (широкий лентец); 4) негативные результаты предшествующих этапов обследования являются показанием к трепанобиопсии; 5) для анализа компенсаторной активности эритропоэза и оценки эффективности последующей терапии обязательно определение в крови ретикулоцитов и их динамики. Эффект лечения препаратами железа и витамином В₁₂ определяется развитием так называемого ретикулоцитарного криза, т. е. возрастанием количества ретикулоцитов (норма 1—2%) при лечении железом до 3—5% к 5—7-му дню терапии, а при лечении витамином В₁₂ — до 10—30% к тому же сроку. В обязательном порядке необходимо изучать морфологию эритроцитов в мазке периферической крови, так как определение ЦП может быть ошибочным, а морфология эритроцитов поможет выявить как гипо- или гиперхромную эритроцитов, так и другие их изменения, характерные для той или иной анемии [19, 45, 48, 51, 52].

Алгоритм обследования больного при наличии гипохромной или микроцитарной анемии. Наиболее часто гипохромная анемия развивается при ДЖ, наличии хронических заболеваний, неусваиваемости железа (сидероахрезии), а также при талассемиях [1—8, 10—18, 20—22, 25—28, 30—32, 36]. Почти 80% гипохромных анемий являются следствием ДЖ. Первый этап диагностического поиска заключается в выявлении или исключении ЖДА. Диагностика ЖДА: клинические признаки (утомляемость, снижение выносливости, неспособность выполнять физическую нагрузку, задержка роста, головокружение, бледность, глоссит, койлонихия (вогнутые

ногти), извращение аппетита (жажда грязи, краски или льда). Патология: недостаточный синтез гема, неэффективный эритропоэз, повышенная потеря организмом железа (беременность, менструальное кровотечение, хроническая кровопотеря из ЖКТ), низкое содержание железа (период быстрого роста организма, нарушенная функция желудка, ахлоргидрия, гастрэктомия). Данные лабораторных исследований: лейкоциты без морфологических и количественных особенностей; количество тромбоцитов в норме или немного повышено; количество эритроцитов, Ht и уровень Hb снижены (снижается среднее содержание Hb в одном эритроците — менее 27 пг, средняя концентрация Hb в эритроците ниже 30 г/дл), микроцитарная (ниже 80 фл)/гипохромная анемия (ЦП ниже 0,80), количество ретикулоцитов в норме или немного повышено, ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) увеличена, анизоцитоз (значительное увеличение RDW), пойкилоцитоз. Биохимический анализ крови (БАК): уменьшение содержания ЖС, увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), увеличение содержания Тф, повышение содержания растворимых рецепторов трансферрина (рТФР), снижен уровень ферритина сыворотки (ФС); красный костный мозг — нормобластическая гиперплазия, гемосидерин отсутствует, количество сидеробластов снижено (менее 10%), нормоциты меньших размеров, чем в норме, с зазубренными ободками цитоплазмы, содержащей незначительное количество Hb.

При констатации гипохромной и/или микроцитарной анемии в первую очередь следует определить уровень ЖС. Такие показатели обмена железа, как уровень ЖС, ОЖСС и насыщение Тф железом (НТфЖ), не позволяют точно отличить ЖДА от АХЗ. Определение уровня депо железа при исследовании биоптата костного мозга тоже малоинформативно. Оптимальным тестом для оценки запаса железа в организме является определение ФС. Содержание ферритина может повышаться при воспалениях, так как является острофазным белком, но ЖДА при его нормальном или повышенном уровне крайне маловероятна.

Анемия, связанная с хроническими заболеваниями, по распространенности занимает второе место после ЖДА [6, 19, 29, 38—52]. Наиболее частые причины развития АХЗ: 1) инфекции (острые и хронические) — вирусные, включая ВИЧ-инфекцию, бактериальные, грибковые, паразитарные инвазии; 2) злокачественные новообразования — гематологические, солидные; 3) аутоиммунные заболевания — ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезни соединительной ткани, васкулиты, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника; 4) хроническая реакция отторжения трансплантата солидного органа; 5) хронические заболевания почек и воспаление. Механизм развития нефрогенной анемии схож с нарушением эритропоэза при хронических заболеваниях, хотя ведущую роль в ее патогенезе играют снижение продукции эритропоэтина и антипролиферативный эффект уремических токсинов. На терминальной стадии почечной недостаточности возрастает влияние иммунной системы, так как происходит контактная активация ее клеток при прохождении через мембрану диализатора, а также учащаются эпизоды инфицирования больных. У пациентов данной категории наблюдаются изменения метаболизма железа, которые являются типичными для анемии, связанной с хроническими заболеваниями. Отличительной чертой

Таблица 1

Дифференциально-диагностические различия между ЖДА и АХЗ

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание обеих форм анемии
Концентрация железа	Снижена	Снижена	Снижена
Общая железосвязывающая способность крови	Повышена	Повышена	Повышена
Уровень трансферрина	Снижен или нормальный	Повышен	Снижен
Коэффициент насыщения трансферрина	Снижен	Снижен	Снижен
Уровень ферритина	Нормальный или повышен	Снижен	Снижен или нормальный
Концентрация растворимых рецепторов трансферрина	Нормальная	Повышена	Нормальная или повышена
Соотношение концентрации растворимых рецепторов трансферрина и логарифма концентрации ферритина	Низкое (менее 1)	Высокое (более 2)	Высокое (более 2)
Уровень цитокинов	Повышен	Нормальный	Повышен

АХЗ является сочетание гипоферремии и, соответственно, недостатка железа в кроветворной ткани костного мозга с интенсивным захватом железа макрофагами и дендритными клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Железо, высвобождаемое из разрушающихся эритроцитов, которое в нормальных условиях повторно используется в синтезе новых молекул гемоглобина, попадает в железосодержащие депо. В результате возрастает содержание ФС. Всасывание железа в кишечнике стимулируется интенсивностью эритропоэза. При его угнетении абсорбция железа соответственно снижается. Данная разновидность анемии легко диагностируется при наличии гипоферремии и повышенного либо нормального уровня ФС. Это происходит в результате стимуляции накопления железа в РЭС и иммунной активации синтеза ферритина. При ЖДА наблюдается абсолютная недостаточность железа. При ЖДА и при АХЗ отмечается снижение концентрации ЖС и НТфЖ. Уменьшение НТфЖ при АХЗ отражает снижение концентрации ЖС, тогда как при ЖДА происходит увеличение содержания Тф (в первом случае данный показатель находится в пределах нормы либо повышен), что делает уменьшение НТфЖ более выраженным. При сочетании АХЗ с сопутствующей ЖДА чаще отмечаются микроцитоз и более тяжелая степень выраженности патологических изменений. Целесообразно определять соотношение концентрации рТФР к логарифму концентрации ферритина. Значение данного показателя менее одного указывает на изолированную форму АХЗ. При его величине более двух наиболее вероятно сочетание анемии с абсолютным ДЖ.

Для выявления нарушений эритропоэза вследствие функционального ДЖ у пациентов с АХЗ рекомендуется определять процентное соотношение гипохромных эритроцитов и содержание Hb в ретикулоцитах. Диагностические критерии АХЗ: 1) АХЗ характеризуется нормохромией, нормоцитозом, но иногда может быть гипохромной и микроцитарной, от легкой (Hb 95 г/л) до

умеренной (Hb 80 г/л) степени тяжести; 2) может быть умеренное снижение содержания ЖС; 3) нормальные показатели ОЖСС; 4) повышение содержания ФС; 5) снижен или нормальный уровень Тф; 6) снижено НТфЖ; 7) уменьшение количества сидеробластов в костном мозге; 8) наличие клинико-лабораторных признаков активного воспалительного процесса, реже — опухолей различной локализации, уровень цитокинов повышен; 9) отсутствует эффект лечения препаратами железа. Показатели, используемые в дифференциальной диагностике между ЖДА и АХЗ, представлены в табл. 1.

САА или железонасыщенные (achresia — неиспользование) возникают при нарушении использования железа для синтеза Hb, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание железа [1—8, 10—16, 18]. Они связаны с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе протопорфирина. В связи с этим нарушается синтез гема, образующегося из протопорфирина и Fe^{2+} в эритрокариоцитах. Железо не используется для синтеза гема и откладывается в митохондриях эритрокариоцитов (эритробластов), а также в макрофагах костного мозга в виде ферритина, в различных органах и тканях (печени, поджелудочной железе, миокарде и др.) — развивается гемосидероз внутренних органов. Клинические признаки сидероахрестической анемии: гепатоспленомегалия, клинические признаки поражения печени, миокарда, инсулярного аппарата, надпочечников, а также данные биопсии кожи, печени. Среди САА выделяются: 1) наследственная анемия (обычно наследуется сцепленно с полом, но может быть и аутосомное наследование); 2) приобретенная анемия: 1) идиопатическая (тип миелодиспластического синдрома — рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами); 2) лекарственная; 3) вызванная свинцовой интоксикацией; 4) алкогольная; 5) обусловленная некоторыми заболеваниями (ревматоидным артритом, тяжелой почечной недостаточностью, раком, гемобластомами, лимфогранулематозом, лимфомами, миеломой). Патология: 1) общие признаки — неэффективный эритропоэз; 2) уровни тканевого железа (кольцевидные сидеробласты) повышены; 3) недостаточность протопорфирина и синтеза гема, вызванная патологической активностью ферментов. При наследственной анемии симптомы появляются рано вследствие патологии ферментов синтеза гема. При идиопатической анемии — клональное нарушение; ширина распределения эритроцитов по объему патологическая; ферменты синтеза гема патологические. При вторичной анемии — угнетение ферментов. Данные лабораторных исследований: 1) лейкоциты: количество в норме или немного снижено; 2) тромбоциты: без морфологических и количественных особенностей; 3) эритроциты: обычно микроцитарная/гипохромная анемия, ширина распределения эритроцитов по объему увеличена, количество ретикулоцитов в норме или немного повышено, базофильная зернистость цитоплазмы. БАК: уровни гемосидерина, ЖС повышены, ОЖСС в норме или снижена, уровень ферритина сыворотки повышен. Красный костный мозг: эритроидная гиперплазия, большое количество сидеробластов и кольцевидных сидеробластов.

Наиболее характерным примером САА является анемия при отравлении свинцом (сатурнизм). Хроническая интоксикация свинцом, вызванная профессиональными особенностями или же хроническими бытовыми отравлениями (питание из неправильно глазированной посуды), приводит к развитию анемизации вследствие

дефектов ферментов, образующих гемы: гемсинтазы, гемоглобинсинтазы, аминолевулиновой кислоты, а также в результате непосредственного воздействия на эритроциты свинца, циркулирующего в крови.

Диагностические критерии железонасыщенной анемии вследствие свинцовой интоксикации. Контакт со свинцом на работе, в быту констатируется при участии профпатолога [1—8, 10—16, 18]. Клинические признаки анемии при отравлении свинцом: боль в животе, запор, рвота, мышечная слабость, свинцовая кайма на деснах, поражения кожи, неврологические дисфункции. Патология: нарушается синтез цепей α - и β -глобина, накопление железа в митохондриях может привести к развитию сидеробластической анемии, активность большинства ферментов синтеза гема ингибирована, неэффективный эритропоэз (гемолиз из-за расщепления РНК). Данные лабораторных исследований: 1) лейкоциты: результаты исследования не постоянны; 2) тромбоциты: без морфологических и количественных особенностей; 3) эритроциты: микроцитарная/гипохромная анемия, базофильная зернистость, снижение активности дегидрогеназы 8-аминолевулиновой кислоты в эритроцитах (норма 233—850 нмоль/с·л), снижение количества протопорфиринов и повышение содержания копропорфиринов в эритроцитах (нормальное содержание протопорфирина 270—450 мкмоль/л, копропорфирина — 30—120 нмоль/л), количество ретикулоцитов в норме или повышено. БАК: уровень протопорфирина в эритроцитах повышен; уровень ФС в норме; уровень аминолевулиновой кислоты повышен; порфобилиноген в норме; повышенное выделение с мочой 5-аминолевулиновой кислоты и свинца (в норме содержание 8-аминолевулиновой кислоты в моче 3,9—19,0 мкмоль/л, свинца — до 1,19 мкмоль/л); повышение содержания свинца в крови (в норме до 1,9 мкмоль/л). Красный костный мозг: количество гемосидерина в норме; базофильная зернистость в нормоцитах.

Диагностические критерии врожденной железонасыщенной анемии: 1) гипохромная (с низким ЦП) анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз; 2) нормальное количество ретикулоцитов в периферической крови, возможно снижение; 3) высокое содержание ЖС, иногда до 100 мкмоль/л; 4) нормальная ОЖСС; 5) высокий процент НТфЖ, иногда на 100%; 6) снижение протопорфирина в эритроцитах до 3—9 мкмоль/л (норма 18—90 мкмоль/л); 7) раздражение красного ростка по данным анализа стernalного пунктата, увеличение количества базофильных эритрокариоцитов и сидеробластов; 8) признаки гемосидероза внутренних органов (клинические признаки поражения печени, миокарда, инсулярного аппарата, надпочечников, а также данные биопсии кожи, печени); 9) пониженное включение радиоактивного железа ^{59}Fe в эритрокариоциты; 10) увеличение синтеза порфиринов в эритроцитах больного при добавлении к ним 5-аминолевулиновой кислоты; 11) положительный результат лечения анемии пиридоксином или пиридоксальфосфатом у мужчин при пиридоксинчувствительном варианте.

Железонасыщенная анемия лекарственного происхождения (пиридоксиндефицитная) связана с нарушением образования порфиринов и развивается при лечении противотуберкулезными средствами изониазидом, фтивазидом, салюзидом, метазидом и др. [1—8, 10—16, 18]. Эти препараты образуют с пиридоксином неактивное соединение, которое экскретируется с мочой. Это приводит к развитию дефицита пиридоксина в

Таблица 2

Дифференциальная диагностика анемий вследствие интоксикации свинцом, ЖДА и врожденной железонасыщенной анемии

Показатель	ЖДА	Врожденная железонасыщенная анемия	Железонасыщенная анемия вследствие свинцовой интоксикации
Контакт со свинцом	Нет	Нет	Есть
«Свинцовый колорит» кожи, свинцовая кайма на деснах	Нет	Нет	Есть
Полиневрит, абдоминальные боли	Нет	Нет	Характерны
Содержание свинца в крови	Нормальное	Нормальное	Высокое
Выделение свинца с мочой	Нормальное	Нормальное	Высокое
Содержание в эритроцитах протопорфирина	Нормальное	Снижено	Снижено
Особенности эритроцитов	Гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз	Гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, встречаются полихроматофильные зернистые мишеневидные эритроциты	Умеренная гипохромия, полихроматофилия, базофильная пунктуация эритроцитов, мишеневидные эритроциты
Количество ретикулоцитов в периферической крови	Нормальное	Нормальное (иногда снижение)	Увеличено
Особенности миелограммы	Красный росток уменьшен или нормальный, сидеробластов мало	Гиперплазия красного ростка, увеличение эритрокариоцитов и кольцевидных сидеробластов	Гиперплазия красного ростка, увеличение количества кольцевидных сидеробластов
Сидеропенический синдром	Характерен	Отсутствует	Отсутствует
Содержание сывороточного железа	Снижено	Увеличено	Увеличено
Содержание в крови ферритина	Снижено	Повышено	Повышено
Синдром гемолиза	Не бывает	Не характерен	Может быть

организме и, соответственно, к нарушению синтеза порфиринов, так как пиридоксин входит в состав кофермента, участвующего в образовании 5-аминолевулиновой кислоты. Клиническая картина пиридоксиндефицитной анемии характеризуется симптоматикой, общей для всех видов анемий: общей слабостью, снижением работоспособности, головокружением, мельканием мушек перед глазами, шумом в ушах, сердцебиением, бледностью кожи, симптомами миокардиодистрофии.

Характерно, что при этом нет проявлений дефицита витамина В₆ (пиридоксина) — дерматита, глоссита, поражения нервной системы. Периферическая гемограмма характеризуется умеренной гипохромной анемией, микроцитозом, анизоцитозом, пойкилоцитозом. В миелограмме отмечается усиление эритропоэза, увеличение количества сидеробластов. Содержание ЖС и ОЖСС значительно увеличено. Снижается образование и выделение с мочой 5-аминолевулиновой кислоты. Дефицит пиридоксина приводит к нарушению обмена триптофана. Для диагностики пиридоксиндефицитной анемии предложена проба с нагрузкой триптофаном — после нагрузки регистрируется выделение значительного количества гипоксантина. При постановке диагноза пиридоксиндефицитной анемии важно учитывать положительный эффект лечения пиридоксином. Показатели для дифференциальной диагностики ЖДА и железонасыщенных анемий представлены в табл. 2.

Тиреопривная анемия — в клинической картине присутствуют симптомы гипотиреоза (зябкость, сонливость, прибавка в массе, пастозность лица и всего тела, сухость и шелушение кожи, снижение температуры тела, запоры, брадикардия, снижение памяти, затрудненная речь в связи с увеличением языка) [1—8, 10—16, 18]. Наблюдается снижение содержания в крови трийодтиронина, тироксина, нормальное или несколько сниженное содержание ЖС, повышение уровня Hb и эри-

троцитов на фоне лечения препаратами гормонов щитовидной железы. Тиреоидные гормоны стимулируют эритропоэз, и их недостаток объясняет развитие анемии. В тех случаях, когда микроцитарная анемия сочетается с одновременным увеличением количества эритроцитов или микроцитоз протекает без снижения Hb, в первую очередь следует думать о наличии талассемии. Полихроматозия, базофильная зернистость и мишеневидность эритроцитов должны заставлять думать о талассемии, так как эти явления практически не встречаются при ЖДА.

Талассемии — группа наследственных заболеваний, в основе их лежат нарушения (делеции) структурных генов в определенных хромосомах, которые кодируют синтез цепей глобина [1—8, 10—16, 18]. Уменьшение синтеза одних цепей приводит к избыточному синтезу других. Эритроцитопоэз неэффективный и сопровождается гибелью эритрокариоцитов в костном мозге и повышенным гемолизом в периферической крови. Любая форма талассемии может быть как гомозиготной (наследование от обоих родителей), так и гетерозиготной (наследование от одного родителя); последняя наблюдается значительно чаще. Самой распространенной формой талассемии является β -талассемия. При ней нарушен синтез β -цепей глобина и в избытке образуются α -цепи (HbA₂), а также фетальный гемоглобин (HbF). При гомозиготной форме β -талассемии (анемии Кули, или большой талассемии) уже на 1-м или 2-м году жизни ребенка развивается выраженная анемия, затем спленомегалия, дефекты костей черепа. Дети отстают в физическом и умственном развитии. При самой тяжелой форме дети умирают на 1-м году жизни; при среднетяжелой доживают до 5—6 лет; при промежуточной форме — до взрослого возраста. Клинические признаки: большая β -талассемия (тяжелая анемия, зависимость от трансфузионно терапии, замедление роста или низкий рост, массивная гепатоспленомегалия, чрезвычайно не-

Таблица 3

Дифференциально-диагностические различия между гомозиготной β-талассемией и ЖДА

Показатель	Гомозиготная β-талассемия	Хроническая ЖДА
Особенности анамнеза	Наследственный фактор и проживание в определенных географических регионах	Указания на хроническую кровопотерю различной этиологии
Окраска кожи	Лимонно-желтая (гемолитическая желтуха)	Выраженная бледность
Сидеропенический синдром	Отсутствует	Характерен
Спленомегалия	Имеется	Отсутствует
Особенности эритроцитов в периферической крови	Мишеневидные эритроциты, базофильная пунктуация	Мишеневидных эритроцитов и базофильной пунктуации нет
Сывороточное железо	Повышено	Снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки	Нормальная	Повышена
Содержание ферритина	Повышено	Снижено
Содержание билирубина в крови	Повышено (неконъюгированная гипербилирубинемия)	Нормальное
Количество ретикулоцитов в периферической крови	Повышено	Нормальное
Особенности миелограммы	Гиперплазия красного кроветворного ростка	Красный росток нормальный или несколько уменьшен
Соотношение фракций гемоглобина в эритроцитах	Увеличение HbF ₂ и HbF	Нормальное

эффективный эритропоэз, ранняя смерть вследствие гемохроматоза); промежуточный вариант β-талассемии (умеренная анемия, спленомегалия, умеренно неэффективный эритропоэз); малая β-талассемия (умеренная анемия, симптомы обычно отсутствуют). Патология: продукция β-цепей гемоглобина снижена либо полностью отсутствует (чем больше вырабатывается β-цепей Hb, тем легче протекает талассемия); непарные β-цепи накапливаются и агрегируют неэффективный эритропоэз, хронический гемолиз; продукция Hb эритроцитом снижена. Данные лабораторных исследований: 1) лейкоциты: без морфологических и количественных особенностей; 2) тромбоциты: без морфологических и количественных особенностей; 3) эритроциты: при большой β-талассемии или промежуточном варианте β-талассемии в мазке крови выявляются ядерные эритроциты, гипохромная/микроцитарная анемия, наличие мишеневидных эритроцитов, форма эритроцитов деформирована, базофильная зернистость, RDW в норме или немного повышена, количество эритроцитов относительно Hb и Ht повышено. БАК: повышение уровня непрямого билирубина, нормальное или умеренно повышенное содержание ЖС и других показателей транспортного и запасного фондов железа. Красный костный мозг: неэффективный эритропоэз из-за накопления α-глобулина, чрезвычайно гиперпластический. Электрофорез гемоглобина: при β₀-талассемии выявляются только HbF и HbA₂, при β⁺-талассемии могут быть найдены и малые количества HbA, повышенное содержание HbA₂ является показательным для β-талассемии, α-талассемия у взрослых встречается редко. Она по клиническим проявлениям напоминает гетерозиготную β-талассемию. В отличие от

последней количество α-цепей и HbF при ней не увеличено. Показатели, используемые в дифференциальной диагностике между ЖДА и талассемией, приведены в табл. 3.

Если у пациента с гипохромной микроцитарной анемией уровень ЖС снижен, следует определять уровень ФС или же исследовать содержание железа в клетках костного мозга. При низком уровне ФС или же отсутствии гранул железа в клетках костного мозга делается заключение об истинном ДЖ — истинной гипохромии. В табл. 4 представлены основные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий.

При нормальном или повышенном уровне ФС и обнаружении гранул железа в клетках костного мозга диагностируется АХЗ. При нормальном уровне ЖС следует предполагать наличие дефекта Hb или же АХЗ. Если микроцитарная анемия сочетается с нормальным содержанием ЖС, то целесообразно безотлагательно определять уровень ФС.

Таблица 4

Признаки гипохромных анемий

Основные признаки	АХЗ	ЖДА	Сидеробластные анемии	Талассемии
Сывороточное железо	Норма или снижено	Снижено	Повышено	Повышено
ОЖСС	Норма или снижена	Повышена	Снижена	Снижена
Ферритин сыворотки	Норма или повышен	Снижен	Повышен	Повышен
Ретикулоциты	Норма или повышены	Норма	Норма или повышены	Повышены
Мишеневидность эритроцитов	Может быть	Может быть	Может быть	Часто выражена
Базофильная пунктуация эритроцитов	Отсутствует	Отсутствует	Имеется	Имеется
Количество сидеробластов	Повышено	Снижено	Повышено	Повышено
Непрямой билирубин	Норма	Норма	Норма	Часто повышен
Признаки гипосидероза	Отсутствуют	Имеются	Отсутствуют	Отсутствуют
Эффект от препаратов железа	Отсутствует	Имеется	Отсутствует	Отсутствует

При нормальном уровне ФС надо попытаться определить время возникновения микроцитоза и понять, был он ранее или нет. В том случае, если он отмечался раньше, следует думать о наследуемой патологии, в первую очередь — о талассемии. Если же микроцитоз появился недавно, то наличие талассемии менее вероятно. Электрофорез Hb позволяет не только выявить эту патологию, но и дифференцировать ее от гемоглобинопатии. При некоторых системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия, склеродермия), хронической инфекции, лимфогранулематозе, опухоли почечных клеток, миелофиброзе с миелоидной метаплазией и некоторых других встречается микроцитарная анемия. В тех случаях, когда мы диагностируем перечисленные заболевания, то диагноз уже сам по себе должен предполагать наличие такой анемии, при которой дефицит железа отсутствует, — это АХЗ. Хотя анемия при АХЗ чаще всего нормоцитарная, наличие микроцитоза при отсутствии талассемии и ДЖ должно всегда заставлять думать о возможности наличия хронического заболевания и уточнять его характер. Повышенное содержание ЖС требует исследования костного мозга.

Выявление повышенного количества сидеробластов позволяет диагностировать сидероахрестическую (сидеробластную) анемию и вести ее расшифровку, отличая приобретенную анемию от наследственной.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 4, 20—22, 24—25, 28, 31, 36—40, 43—44, 46, 54 см. References)

- Идельсон Л.И. *Гипохромные анемии*. М.; 1981.
- Абрамов М.Г. *Гематологический атлас*. М.; 1985.
- Денхема М.Д., Чанарина И. *Болезни крови у пожилых*. Перевод с английского. М.: Медицина; 1989.
- Воробьев П.А. *Анемический синдром в клинической практике*. М.: Ньюдиамед; 2001.
- Дворецкий Л.И. Гипохромные анемии. *Consilium medicum (Гематология)*. 2001; 3(9): 23—5.
- Окороков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов. Том 4. Диагностика болезней системы крови*. М.: Медицинская литература; 2001.
- Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. В 3-х томах. М.: Ньюдиамед; 2002—2004.
- Белошевский В.А., Минаков Э.В. *Анемии*. Воронеж; Издательство имени Е.А. Болховитинова; 2003.
- Тинсли Р. Харрисон. *Руководство по внутренним болезням*. Перевод с английского. 2003; том 1, часть 6, раздел 2.
- Балабина Н.М., Савченков М.Ф. Железодефицитная анемия у взрослого населения. *Бюллетень Восточно-Сибирского научно-го центра Сибирского отделения РАМН*. 2004; 1(1): 39—42.
- Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12(14): 893—7.
- Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Кондратьева Т.Б. *Анемический синдром*. М.: Практическая медицина; 2006.
- Демидова А.В. *Анемии*. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
- Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Кондратьева Т.Б. *Анемический синдром*. М.: Практическая медицина; 2006.
- Андерсон Ш. *Атлас гематологии*. Перевод с английского. М.: Логосфера; 2007.
- Чучалин А.Г., ред. *Русский терапевтический справочник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Баранов А.А., Беленков Ю.Н., Володин Н.Н., ред. *Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных*. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Тарасова И.С., Чернов В.М., Румянцев А.Г. Профилактика дефицита железа — актуальная проблема здравоохранения всех стран мира. *Гематология и трансфузиология*. 2009; (2): 31—9.
- Кондратьев В.А., Павлова Т.В. Классификация причин анемий у пожилых больных инфарктом миокарда. *Гематология и трансфузиология*. 2004; (4): 35—9.
- Ковалева Л.Г. Анемия у пожилых. *Врач*. 2005; (1): 15—9.
- Бельгов А.Ю. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики дефицита железа и железодефицитной анемии. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2007; (3): 69—73.
- Гороховская Г.Н., Петина М.М. Пожилой больной с железодефицитной анемией в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2008; 80(12): 66—8.
- Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия. *Вестник современной клинической медицины*. 2009; 2(3): 60—5.
- Усова Н.Ю., Балабина Н.М. Факторы риска развития железодефицитной анемии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 103(4): 7—10.
- Иванян А.Н., Никифорович И.И., Литвинов А.В. Современный взгляд на анемию у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009; (1): 17—20.
- Коноводова Е.Н., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния и беременность. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18(19): 1174—8.
- Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19(20): 59—64.
- Арутюнов Г.Н. Анемия у больных с ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*. 2003; 4(5): 224—8.
- Павлов А.Д., Морщикова Е.Ф. Этиология и патогенез анемий при злокачественных новообразованиях. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2004; 3(1): 50—5.
- Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью. *Анемия*. 2005; (2): 9—25.
- Милованов Ю.С., Милованова С.Ю. Анемия при диабетической нефропатии. *Лечащий врач*. 2008; (3): 20—4.
- Чазова И.Е., Фомин В.В., Пальцева Е.М. Прямой ингибитор ренина алискирен: новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии. *Клиническая нефрология*. 2009; (1): 44—9.
- Чазова И.Е., Фомин В.В. Прямой ингибитор ренина алискирен: возможности коррекции кардио-ренального синдрома. *Системные гипертензии*. 2009; (4): 53—8.
- Чазова И.Е., Рагова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; (3): 5—26.
- Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемии хронических заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2014; (2): 50—5.
- Козинцев Г.И., Макаров В.А. *Исследование системы крови в клинической практике*. М.: Триза; 1997.
- Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. М.: Юнимед-пресс; 2002.
- Волкова С.А. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 5(1): 46—50.
- Меньшиков В.В., ред. *Методики клинических лабораторных исследований*. М.: Лабора; 2008.
- Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1996; (3): 5—15.
- Смирнов А.Н. *Геморрагические синдромы*. М.: Каппа; 1996.
- Воробьев А.И. Острая кровопотеря и переливание крови. *Анестезиология и реаниматология (приложение). Альтернативы переливанию крови в хирургии. Материалы симпозиума*. 1999; прил.: 18—27.

REFERENCES

- Idel'son L.I. *Hypochromic Anemia [Gipokhromnye anemii]*. Moscow; 1981. (in Russian)
- Abramov M.G. *Hematology Atlas [Gematologicheskii atlas]*. Moscow; 1985. (in Russian)
- Denham M.J., Chanarin I., eds. *Blood disorders in the elderly*. New York: Churchill Livingstone; 1986.
- IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37(1 Suppl 1): S182-238.
- Vorob'ev P.A. *Anemic Syndrome in Clinical Practice [Anemicheskii sindrom v klinicheskoy praktike]*. Moscow: N'yudiamed; 2001. (in Russian)

6. Dvoretzkiy L.I. Hypochromic anemia. *Consilium medicum (Gematologiya)*. 2001; 3(9): 23—5. (in Russian)
7. Okorokov A.N. *Diagnosis of Internal Diseases. Volume 4. Diagnosis of Hematologic Diseases [Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. Tom 4. Diagnostika bolezney sistemy krovi]*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2001. (in Russian)
8. Vorob'ev A.I. ed. *Guide to Hematology [Rukovodstvo po gematologii]*. In 3 volumes. Moscow: N'yudimed; 2002—2004.
9. Beloshevskiy V.A., Minakov E.V. *Anemia [Anemii]*. Voronezh: Izdatel'stvo imeni E.A. Bolkhovitinova; 2003. (in Russian)
10. Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.
11. Balabina N.M., Savchenkov M.F. Iron deficiency anemia in adults. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2004; 1(1): 39—42. (in Russian)
12. Dvoretzkiy L.I. Clinical guidelines for the treatment of patients with iron deficiency anemia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 12(14): 893—7. (in Russian)
13. Bokarev I.N., Nemchinov E.N., Kondrat'eva T.B. *Anemic Syndrome [Anemicheskii sindrom]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. (in Russian)
14. Demidova A.V. *Anemia [Anemii]*. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (in Russian)
15. Bokarev I.N., Nemchinov E.N., Kondrat'eva T.B. *Anemic Syndrome [Anemicheskii sindrom]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. (in Russian)
16. Shauna C. Anderson, Keila B. Poulsen. *Anderson's Atlas of Hematology*. United States: LWW; 2003.
17. Chuchalin A.G., ed. *Russian Therapeutic Guide [Rossiyskiy terapevticheskiy spravochnik]*. Moscow: GEOTAR—Media; 2007. (in Russian)
18. Baranov A.A., Belenkov Yu.N., Volodin N.N., eds. *Clinical Guidelines. Standards for the Management of Patients [Klinicheskie rekomendatsii. Standarty vedeniya bol'nykh]*. Issue 2. Moscow: GEOTAR—Media; 2008. (in Russian)
19. Tarasova I.S., Chernov V.M., Rumyantsev A.G. Prevention of iron deficiency — an urgent public health problem all over the world. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009; (2): 31—9. (in Russian)
20. Jacobs P., Wood L., Bird A.R. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia. *Hematology*. 2000; 5(1): 77—83.
21. Barclay L., Vega C. Low—Dose Iron Supplements Safe, Effective in Pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78(1): 145—53.
22. Siddiqui I.A., Jaleel A., Rahman M.A. Preventive strategy to control iron deficiency anemia in children and adults. *J. Pak. Med. Assoc.* 2003; 53(4): 131—3.
23. Kondurtsev V.A., Pavlova T.V. The classification of the causes of anemia in elderly patients with myocardial infarction. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2004; (4): 35—9. (in Russian)
24. Ahluwalia N., Sun J., Krause D., Mastro A., Handte G. Immune function is impaired in iron-deficient homebound, older women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79 (3): 516—21.
25. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., Klein H.G., Woodman R.C. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004; 104(8): 2263—8.
26. Kovaleva L.G. Anemia in the elderly. *Vrach*. 2005; (1): 15—9. (in Russian)
27. Bel'gov A.Yu. Modern aspects of diagnosis, treatment and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2007; (3): 69—73. (in Russian)
28. Heath A.L., Fairweather-Tait S.J. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 15(2): 225—41.
29. Gorokhovskaya G.N., Petina M.M. Elderly patients with iron deficiency anemia in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 80(12): 66—8. (in Russian)
30. Andreichev N.A., Baleeva L.V. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2009; 2(3): 60—5. (in Russian)
31. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282(5): 577—80.
32. Usova N.Yu., Balabina N.M. Risk factors for iron deficiency anemia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2011; 103(4): 7—10. (in Russian)
33. Ivanyan A.N., Nikiforovich I.I., Litvinov A.V. The modern view of anemia in pregnant women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2009; (1): 17—20. (in Russian)
34. Konovodova E.N., Yakunina N.A. Iron deficiency and pregnancy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18(19): 1174—8. (in Russian)
35. Gevorkyan M.A., Kuznetsova E.M. Anemia in pregnancy: pathogenesis and principles of treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 19(20): 59—64. (in Russian)
36. Finch C.A., Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306(25): 1520—8.
37. Cook J.D., Skikne B.S. Iron deficiency: Definition and diagnosis. *J. Intern. Med.* 1989; 226(5): 349—55.
38. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders. *Semin. Hematol.* 1966; 3(4): 351—75.
39. Cash J.M., Sears D.A. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in series of unselected hospitalized patients. *Am. J. Med.* 1989; 87(6): 638—44.
40. Murphy S.T., Parfrey P.S. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scmin. Nephrol.* 2000; 20(4): 350—5.
41. Arutyunov G.N. Anemia in patients with CHF. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2003; 4(5): 224—8. (in Russian)
42. Pavlov A.D., Morshchikova E.F. Etiology and pathogenesis of anemia of malignancy. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2004; 3(1): 50—5. (in Russian)
43. Volberding D.A., Uvlne A.M., Dieterich D., Mildvan D., Mitsuyasu R., Saag M. et al. Anemia In HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(10): 1454—63.
44. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *New. Eng. J. Med.* 2005; 352(10): 1011—23.
45. Ermolenko V.M., Khasabov N.N., Mikhaylova N.A. Recommendations for use of iron supplementation in patients with chronic renal failure. *Anemiya*. 2005; (2): 9—25. (in Russian)
46. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., MacLellan W.R., Borstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 39(11): 1780—6.
47. Milovamov Yu.S., Milovanova S.Yu. Anemia in patients with diabetic nephropathy. *Lechashchiy vrach*. 2008; (3): 20—4. (in Russian)
48. Chazova I.E., Fomin V.V., Pal'tseva E.M. Direct renin inhibitor aliskiren: new security features renal hypertension. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2009; (1): 44—9. (in Russian)
49. Chazova I.E., Fomin V.V. Direct renin inhibitor aliskiren: capabilities of correction of cardiorenal syndrome. *Sistemnye gipertenzii*. 2009; (4): 53—8. (in Russian)
50. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Sistemnye gipertenzii*. 2010; (3): 5—26. (in Russian)
51. Andreichev N.A., Baleeva L.V. Anemia of chronic disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (2): 50—5. (in Russian)
52. Kozinets G.I., Makarov V.A. *Investigation of the Blood System in the Clinical Practice [Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoy praktike]*. Moscow: Triza; 1997. (in Russian)
53. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E., Dolgov V.V. *Laboratory Hematology [Laboratornaya gematologiya]*. Moscow: Yunimed-press; 2002. (in Russian)
54. Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin. Chem.* 2002; 48(7): 1066—76.
55. Volkova S.A. The complete blood count in the adult working population. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2008; 5(1): 46—50. (in Russian)
56. Men'shikov V.V., ed. *Methods of Clinical Laboratory Tests [Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy]*. Moscow: Labora; 2008. (in Russian)
57. Barkagan Z.S. Clinico-pathogenetic variants, nomenclature and basics of diagnostics of hematogenic thrombophilia. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1996; (3): 5—15. (in Russian)
58. Smirnov A.N. *Hemorrhagic Syndrome [Gemorragicheskie sindromy]*. Moscow: Kappa; 1996. (in Russian)
59. Vorob'ev A.I. Acute blood loss and blood transfusion. *Anesteziologiya i reanimatologiya (prilozhenie). Al'ternativy perelivaniyu krovi v khirurgii. Materialy simpoziuma*. 1999; suppl.: 18—27. (in Russian)