

С. М. Гавалов, М. К. Соболева, Л. П. Дерягина, А. В. Сасин  
**АНЕМИЯ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ:  
НЕЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ФЕРРОПРЕПАРАТОВ**

Кафедра госпитальной педиатрии (зав.— проф. С. М. Гавалов) Новосибирского ордена  
Трудового Красного Знамени медицинского института

Анемический синдром часто сопровождается течением тяжелой пневмонии. Генез малокровия, развивающегося на фоне одного из наиболее распространенных воспалительных заболеваний в детском возрасте, на всех этапах болезни до конца не ясен. До сих пор в острой стадии болезни для борьбы с анемией используют кровь и ее препараты [2], а реконвалесценты пневмонии при наличии сохраняющегося малокровия получают препараты железа.

Целью нашего исследования было выяснение причин неэффективности ферротерапии у реконвалесцентов тяжелой пневмонии.

Помимо рутинных методов определения числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, цветового показателя, с помощью стандартных наборов Bio-La-Test-Fe фирмы «Lachema» определяли концентрацию сывороточного железа (СЖ), общей и латентной железосвязывающей способности (ОЖСС и ЛЖСС) сыворотки крови батофенантролиновым методом. Концентрацию ферритина изучали иммунорадиометрическим методом с использованием антител к ферритину, меченных йодом-125 (наборы ИРМО-ферритин).

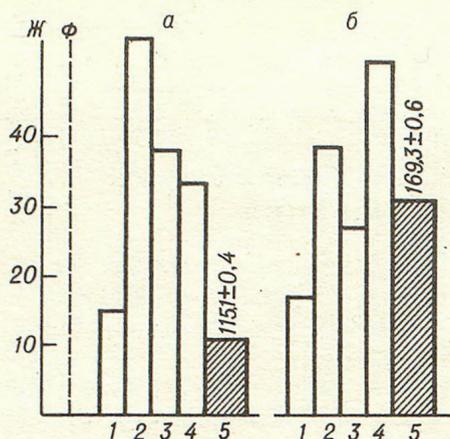
Обследовано 79 реконвалесцентов и больных тяжелой пневмонией в острый период болезни, а также непосредственно перед выпиской из стационара или в первую неделю пребывания дома. Большинство обследованных (67 %) были в возрасте 6 мес.— 3 лет. У всех 79 детей процесс в легких был распространенным (три и более сегмента, поражение одной и более доли), у 58 (74 %) больных имелся гнойно-фибринозный плеврит, у 9 (11,4 %) больных развился абсцесс легкого, у 18 (22,8 %) больных пневмония осложнилась пиопневмотораксом, у 41 (51,9 %) ребенка — легочной деструкцией в виде полостных образований без уровня.

Развитие анемии в течение болезни было зарегистрировано у всех 79 человек, причем анемия средней степени тяжести (Hb  $86,1 \pm 0,1$  г/л) выявлена у половины обследованных, а тяжелая анемия ( $67,3 \pm 0,1$  г/л) у 28 (35 %) детей. Анемия в период лихорадки и пневмонического токсикоза носила характер нормохромной (цветовой показатель  $0,89 \pm 0,01$ ), нормоили гипорегенераторной (число ретикулоцитов

$0,4 \pm 0,1$  ‰). У 12 больных с особенно тяжелым течением болезни отмечался нормобластоз ( $3,6 \pm 0,1$  %) и ретикулоцитоз ( $17,6 \pm 0,2$  ‰). Во время выздоровления отмечались незначительная гипохромия (цветовой показатель  $0,78 \pm 0,03$ ) и ретикулоцитоз ( $16,1 \pm 0,1$  ‰).

Важным аспектом в изучении генеза анемии и понимания причин рефрактерности к препаратам железа у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии представлялось изучение феррокинетики. Концентрация СЖ у большинства (76 %) больных была абсолютно нормальной как во время разгара болезни —  $15,1 \pm 0,1$  мкмоль/л ( $p_k < 0,5$ ), так и в период клинико-рентгенологического выздоровления —  $13,9 \pm 0,5$  мкмоль/л, при контроле —  $14,5 \pm 0,3$  мкмоль/л. У 8 больных с крайне неблагоприятным течением болезни (плевральные осложнения, бактериальный шок, ДВС-синдром) в острый период болезни уровень сывороточного железа был патологически высоким —  $36,2 \pm 0,5$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Обнаруженная гиперсидеремия объяснялась интенсивным внутрисосудистым гемолизом эритроцитов именно у этой группы больных. Последнее подтверждалось обнаружением в периферической крови этих больных патологических форм эритроцитов — клеток Helmeuer — Helmet, а также достоверным ( $p < 0,001$ ) нарастанием концентраций свободного гемоглобина в плазме крови до  $8,6 \pm 0,4$  мг%, при контроле —  $2,9 \pm 0,1$  мг%.

При исследовании показателей транспортно-фонда железа (ЛЖСС и ОЖСС) выявлено значительное и стойкое снижение этих параметров у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии. Так, уровень трансферрина в период разгара болезни снижался до  $36,1 \pm 0,5$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе концентрация ОЖСС была равной  $51,2 \pm 0,8$  мкмоль/л. Перед выпиской из стационара уровень трансферрина несколько возрастал, однако по-прежнему существенно отличался от такового у детей контрольной группы —  $43,1 \pm 0,2$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Чрезвычайно низкими ( $p < 0,005$ ) оказались величины свободной железосвязывающей способности сыворотки крови как во время разгара болезни (уровень ЛЖСС  $23,3 \pm 0,1$  мкмоль/л), так и в период выздоровле-



Показатели обмена железа у здоровых детей (а) и реконвалесцентов тяжелой пневмонии (б).

Ж — шкала параметров транспортного и плазменного фондов железа, мкмоль/л;  
Ф — шкала ферритина, нг/мл. 1 — СЖ; 2 — ОЖСС; 3 — ЛЖСС; 4 — КНТ; 5 — ферритин.

ния от пневмонии (ЛЖСС —  $30,1 \pm 0,2$  мкмоль/л), при контроле —  $36,1 \pm 0,5$  мкмоль/л.

Важен факт обнаружения наиболее низких параметров транспортного фонда железа у 29 детей с гепатомегалией и высоким ( $p < 0,01$ ) уровнем аминотрансфераз (АЛТ  $1,4 \pm 0,2$  ммоль/г·л, АСТ  $1,8 \pm 0,1$  ммоль/г·л) на фоне пневмонического токсикоза и применения цефалоспоринов. Показатели ОЖСС и ЛЖСС в этой группе обследованных оказались равными  $33,1 \pm 0,1$  и  $18,4 \pm 0,3$  мкмоль/л соответственно. Патологически низкий уровень свободной железосвязывающей способности сыворотки крови в условиях нормы или гиперсидеремии у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии может отражать потребление трансферрина как белка острой фазы воспаления [7] и свидетельствует об истощении резервной емкости основного транспортного белка железа. Важно отметить, что коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), являясь зависимым от завышенных вследствие инициирования внутрисосудистого гемолиза концентраций железа в сыворотке и низкого уровня свободного трансферрина, оказался чрезвычайно высоким как в период течения пневмонии, так и в период выздоровления:  $43,1 \pm 0,1$  % ( $p < 0,005$ );  $40,8 \pm 0,3$  % ( $p < 0,01$ ) соответственно, при контроле —  $32,1 \pm 0,2$  % (рисунок).

При анализе динамики показателей феррокинетики в зависимости от тяжести пневмонии, выраженности гепатомегалии, длительности синдрома цитолиза обнаружена обратная тесная ( $r = -0,71 \pm 0,003$ ) корреляция между темпами роста ОЖСС и степенью поражения легочной ткани. Более отчетливой оказалась взаимосвязь между темпами увеличения ОЖСС и выраженностью гепатомегалии ( $r = -0,89 \pm 0,001$ ), а также длительностью синдрома цитолиза ( $r = 0,92 \pm 0,001$ ).

Таким образом, высокий КНТ, стойкая гипотрансферринемия, являющаяся следствием не

только потребления белка в острый период воспалительного процесса, но и поражения печени, нормо- или гиперсидеремия у больных и реконвалесцентов этого заболевания свидетельствуют о реальной угрозе развития гемохроматоза при применении препаратов железа. Особенно неоправданной представляется бесконтрольная ферротерапия у больных с выраженной гепатомегалией и увеличением аминотрансфераз. Результаты иммунорадиометрического определения концентрации ферритина, наиболее полно и адекватно отражающего состояние запасов железа в организме [3, 4, 6], подтвердили вывод о нецелесообразности применения препаратов железа у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии. Уровень ферритина оказался высоким ( $p < 0,005$ ) у детей как в острый период болезни —  $169,3 \pm 0,6$  нг/мл, так и в период выздоровления —  $183,2 \pm 0,1$  нг/мл, при контроле —  $115,1 \pm 0,4$  нг/мл. Следует отметить, что у больных с исходной сидеропенией (железодефицитной анемией до заболевания пневмонией) уровень ферритина был существенно ниже ( $p < 0,01$ ) контрольных величин —  $43,5 \pm 0,4$  нг/мл. В период выздоровления концентрация ферритина у этих больных возрастала ( $105,4 \pm 0,2$  нг/мл), но по-прежнему оказывалась более низкой ( $p < 0,01$ ), чем у детей контрольной группы. Обнаружение низкого уровня ферритина у лиц с исходной сидеропенией свидетельствует о железодефицитном компоненте малокровия именно у этой группы больных. Дефицит железа, однако, носит у них атипичный характер. Как известно, истинная железодефицитная анемия характеризуется нарастанием ОЖСС и ЛЖСС и закономерным снижением КНТ [3, 6]. Выявленная нами значительная и стойкая гипотрансферринемия объясняет рефрактерность к препаратам железа у детей с исходной сидеропенией — реконвалесцентов тяжелой пневмонии.

Гемотрансфузии (эритромаасса, свежая цельная кровь, отмытые эритроциты) существенно влияли на концентрацию ферритина. Спустя 5—6 суток после гемотрансфузий уровень ферритина оказывался значительно увеличенным:  $266 \pm 0,5$  нг/мл,  $p < 0,01$ . Такое состояние феррокинетики: высокий уровень ферритина, гипотрансферринемия, нормо- или гиперсидеремия является классическим критерием «синдрома перегрузки железом» [1, 4]. По-видимому, дети, которым переливали кровь, представляют особую группу риска по развитию гемохроматоза при бесконтрольном применении препаратов железа у них в последующем.

При проспективном наблюдении за 43 детьми — реконвалесцентами тяжелой пневмонии, которым по поводу малокровия перед выпиской из стационара назначали препараты железа, в основном ферроплекс (63 %), ферроцерон (37 %), не выявлено адекватного ответа на проводимую терапию малокровия, что свидетельствовало об очевидной рефрактерности к препаратам железа. После кратковременного незначительного прироста гемогло-

бина у этих детей сохранялась гипохромная (цветовой показатель  $0,76 \pm 0,01$ ) легкая анемия ( $Hb 94 \pm 0,2$  г/л). Отсутствовал и «ретикулоцитарный криз» в первую неделю проведения ферротерапии: число ретикулоцитов у детей оказалось равным  $0,4 \pm 0,05$  ‰. У большинства обследованных выявлены жалобы на неустойчивый стул, снижение аппетита. При объективном обследовании у 67 % детей обнаруживалось увеличение печени, у 26 % обследованных пальпировался нижний полюс селезенки. При бактериологическом исследовании фекалий больных, получавших препараты железа, выявлен дисбактериоз кишечника. Обнаружено снижение количества кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами до  $70 \pm \pm 0,5$  на 1 мкл, отмечался рост кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами ( $15,6 \pm 0,1$  %), а также рост лактозонегативных энтеробактерий ( $15,1 \pm 0,1$  %), резкое угнетение бифидум-флоры ( $10^{-9}$  и менее). У 60 % обследованных больных обнаружен рост клебсиеллы  $12,5 \pm 0,1$  %, протей  $9,1 \pm 0,4$  %, серрации  $6,5 \pm \pm 0,1$  %. Выявленные нарушения биоценоза кишечника свидетельствовали о развитии декомпенсированного дисбактериоза кишечника, обусловленного ассоциацией грамотрицательной флоры под влиянием препаратов железа.

Учитывая опасность развития «синдрома перегрузки железом», дисбактериоза кишечника, а также потенциально гепатотоксический эффект препаратов железа [5] у реконвалесцентов тяжелой пневмонии, нами разработана схема медикаментозной и фитокоррекции малокровия у этой группы детей. Рекомендовали употребление обезжиренного творога 2—3 раза в неделю, ежедневное употребление «парного» мяса (говядины), отваров сухофруктов и овса, а также фитотерапию (отвары крапивы, тысячелистника, листа земляники, шиповника) и гепатопротекторов (эссенциале) в сочетании с мембранотропными препаратами ( $\alpha$ -токоферол, димефосфон). Показанием для применения эссенциале были сохраняющееся увеличение печени после перенесенной пневмонии и «синдром цитолиза» на фоне пневмонии. Под влиянием проводимой терапии у детей отмечался «ретикулоцитарный криз», убедительным был прирост гемоглобина. Уровень последнего становился нормальным через 15—19 дней после начала лечебных мероприятий, значительно реже (17 %) у реконвалесцентов пневмонии выявлялся дисбактериоз кишечника спустя 3—4 недели от начала терапии анемии.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выяснить причины неэффективности и нецелесообразности использования ферропрепаратов у детей, перенесших тяжелую пневмонию.

Неэффективность препаратов железа обусловлена значительной и длительно сохраняющейся гипотрансферринемией, которая является следствием поражения печени при тяжелой пневмонии. Стойкая гипотрансферринемия, патологически высокий коэффициент насыщения трансферрина и высокий уровень ферритина создают реальную угрозу развития гемохроматоза при использовании ферропрепаратов как в период клинического и рентгенологического улучшения в течении пневмонии, так и после выздоровления. Особенно велик риск развития «синдрома перегрузки железом» у лиц, которым переливали кровь, а также отмечалось поражение печени (выявлялись на фоне пневмонии гепатомегалия и увеличение активности аминотрансфераз). Предложенные мероприятия терапии малокровия, включающие фитотерапию, использование гепатопротекторов и мембраностабилизирующих препаратов, позволяют снизить риск развития дисбактериоза кишечника и устраняют опасность развития гемохроматоза у детей, перенесших тяжелую пневмонию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бугланов А. А. // Гематол. и трансфузиол.— 1987.— № 11.— С. 43—45.
2. Манеров Ф. К., Романов М. Г., Паули Б. А., Маслова Г. А. // Тезисы докладов Всесоюзной конф. гематологов.— Кеморо, 1989.— С. 123.
3. Петров В. Н. Физиология и патология обмена железа.— Л.: Наука, 1982.— С. 222.
4. Aisen P. // Semin. Liver Dis.— 1984.— Vol. 4.— P. 190—206.
5. Balla J., Vercelloti J. M., Eaton J. W., Jacob H. S. // J. Lab. clin. Med.— Vol. 111.— P. 546—555.
6. Dallman F. R., Sümes M. A., Stecel A. // Amer. J. Clin. Nutr.— 1980.— Vol. 33.— P. 86—116.
7. Tietz N. W., Blackburn R. H. (Eds.) Reference Values and General Information.— Kentucky: Chandler Med. Center, 1981.

Поступила 12.08.91

#### WHY FERROTHERAPY IN CHILDREN HAVING RECOVERED FROM SEVERE PNEUMONIA IS OF NO USE AND EFFECT

S. M. Gavalov, M. K. Soboleva, L. P. Deryagina, A. V. Sasin  
SUMMARY

In 79 convalescents from severe pneumonia, marked hypotransferrinemia and high level of ferritin were observed, making it of no use and effect to administer ferric preparations without strict control for the danger of hemochromatosis. The risk of "iron overload syndrome" is especially high in children to whom blood, red cells or washed red cells were transfused, or in children showing signs of liver affection during pneumonia. A method to normalize red blood, including phytotherapy, hepatic protectors and membrane-stabilizing agents, as well as to decrease the risk of intestinal dysbacteriosis and to skip iron overloading in children, having recovered from severe pneumonia, was proposed.