

НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н.М. ПИРОГОВА

В.Л. ШЕРВЧЕНКО, А.А. НОВИК, В.Б. МЕЛЬНИЧЕНКО

# АНЕМИИ

РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

МОСКВА 2012

НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО, А.А. НОВИК, В.Я. МЕЛЬНИЧЕНКО

# АНЕМИИ

РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ





*180 лет со дня рождения  
выдающегося Российского терапевта,  
основателя функционального направления  
в гематологии Сергея Петровича Боткина  
посвящается это труд*

17 сентября 2012 года исполняется 180 лет со дня рождения замечательного клинициста-мыслителя, ученого-новатора Сергея Петровича Боткина, с именем которого связано зарождение и формирование первой в стране научной терапевтической школы.

Глубокие знания, интерес ко всему новому, величайшая преданность своему делу, самоотверженный повседневный труд, готовность откликнуться на страдания больного в сочетании с отточенным до совершенства мастерством врачевания поставили С.П. Боткина во главе отечественной терапии. Трудно представить хоть один раздел терапии, который не коснулся пытливым умом С.П. Боткина.

С.П. Боткину было чуждо «сословное» отношение к больному. Он был одинаково внимателен к императрице и больному солдату. Объектом его работы, приложением его души и интеллекта был больной человек с его страданиями независимо от положения в обществе. Только он был стимулом для его деятельности, волнений и заботы. Это отношение к больному С.П. Боткин сумел передать своему сыну Сергею Сергеевичу Боткину, которому принадлежат слова: «Больного нужно любить, только тогда и можно его лечить, а если не любите, то не лечите, а передайте вашего больного другому врачу».

Душевная щедрость, гуманизм, научная пыливость, бескорыстие все эти черты были присущи двум великим врачам России – С.П. Боткину и Н.И. Пирогову. Их профессионализм, нравственные, духовные основы и составляют кредо Пироговского Медико-Хирургического Центра.

Президент Национального Медико-Хирургического Центра  
Профессор, Академик РАМН Ю. Шевченко



# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА I.</b> <b>СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЭРИТРОНА</b> .....	8
<b>ГЛАВА II.</b> <b>ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ</b> <b>ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЙ</b> .....	26
<b>ГЛАВА III.</b> <b>ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ</b> <b>ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЙ</b> .....	37
<b>ГЛАВА IV.</b> <b>ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ</b> .....	69
<b>ГЛАВА V.</b> <b>АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> .....	96
<b>ГЛАВА VI.</b> <b>МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ</b> .....	106
<b>ГЛАВА VII.</b> <b>ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ</b> .....	160
<b>ГЛАВА VIII.</b> <b>АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ</b> .....	291
<b>ГЛАВА IX.</b> <b>ОСТРАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ</b> .....	325
<b>ГЛАВА X.</b> <b>АНЕМИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ,</b> <b>ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ</b> .....	332
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	344
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	346
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	347

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

*АЛГ* – антилимфоцитарный глобулин

*АТГ* – антитимоцитарный глобулин

*Г-6-ФДГ* – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа

*ДВС* – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

*IL-3* – интерлейкин 3

*GM-CSF* – гранулоцитарномоноцитарный колониестимулирующий фактор

*G-CSF* – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

*M-CSF* – моноцитарный колониестимулирующий фактор

*CFU-GEM* – колониобразующая единица миелоидной мультипотентной стволовой клетки формирующая гранулоциты, эритроциты, макрофаги, мегакарициты

*BFU-E* – бурстобразующая единица эритроцитов

*CFU-E* – колониобразующая единица эритроцитов

*BFU-MEG* – бурстобразующая единица тромбоцитов

# *Введение*

Большинство гематологических заболеваний и синдромов являются прерогативой специализированных стационаров и редко встречаются в практике врачей другого профиля. С некоторыми видами патологии системы крови неоднократно сталкивался любой опытный клиницист (лимфоаденопатия, лейкомоидные реакции), однако и в этом случае ставит окончательный диагноз и принимает решение о тактике лечения врач-гематолог. Практически единственным исключением являются анемии.

Анемиями различного генеза страдают более миллиарда человек, поэтому обследование и лечение такого количества пациентов в принципе не может быть сферой деятельности специалистов узкого профиля. Больные с анемическим синдромом встречаются в практике хирургов и терапевтов, в поликлинике и стационаре и независимо от этого должны получать своевременную и адекватную медицинскую помощь. Во многих случаях врачи сталкиваются с большими сложностями при верификации характера анемии и назначении терапии. Основным способом диагностики анемии нередко является общий анализ крови, а методом лечения — сочетанное назначение препаратов железа, витамина В<sub>12</sub> и поливитаминов. Это может приводить к тяжелым последствиям, поскольку анемия часто является син-

дромом другого заболевания (соматического, хирургического, новообразования).

В последние десятилетия изменились подходы к лечению ряда анемий, выделена новая форма – анемия хронических заболеваний. Все эти данные недостаточно известны большинству клиницистов, так как публиковались преимущественно в специализированных изданиях.

В монографии представлены общие принципы диагностики анемического синдрома и современная информация об основных видах анемий. Эти данные, на наш взгляд, могут быть полезными не только гематологам, но и клиницистам других специальностей, которые в своей повседневной деятельности сталкиваются с проблемой диагностики и лечения анемий.

# Глава I.

## *Структура и функции эритрона*

Кроветворение (гемопоз) – многостадийный процесс клеточных делений и дифференцировок, в результате которого образуются зрелые, функционально полноценные клетки крови.

Кровь состоит из плазмы и форменных элементов, состав которых в норме относительно постоянный. Объем крови у взрослого человека составляет примерно 1/13 массы тела (5–5,5 л). Из этого количества 55–60% приходится на плазму и 40–45% на форменные элементы. На протяжении жизни ежедневно образуется более  $10^{12}$  клеток. Одновременно в крови находится около  $25 \times 10^{12}$  эритроцитов,  $3 \times 10^{10}$  лейкоцитов и  $150 \times 10^{10}$  тромбоцитов. Родоначальницей всех клеток крови является стволовая кроветворная клетка.

Гипотеза о наличие единой клетки предшественницы была сформулирована в 1908 году профессором Военно-медицинской академии А.А. Максимовым, в работе «Лимфоцит как общая постоянная клетка различных элементов крови в эмбри-



ональном развитии и в последующей жизни млекопитающих» (рисунок 1.1).

Существование такой клетки, получившей название стволовой кроветворной клетки (СКК) в 1961 году доказали J.E. Till и E.A. Mc Cullough с помощью культуральных исследований, когда было показано, что при пересадке донорского костного мозга облученной мыши в ее селезенке возникают очаги кроветворения, которые представляют собой потомство одной клетки (так называемой колониеобразующей единицы селезенки). В среднем в костном мозге содержится 1 стволовая кроветворная клетка на  $10^5$  клеток (рисунок 1.2).

Кроветворные клетки образуются в кроветворных органах которые разделяются на эмбриональные (желточный мешок,



*Рис. 1.1. Профессор Военно-медицинской академии А.А. Максимов, создатель унитарной теории кроветворения.*

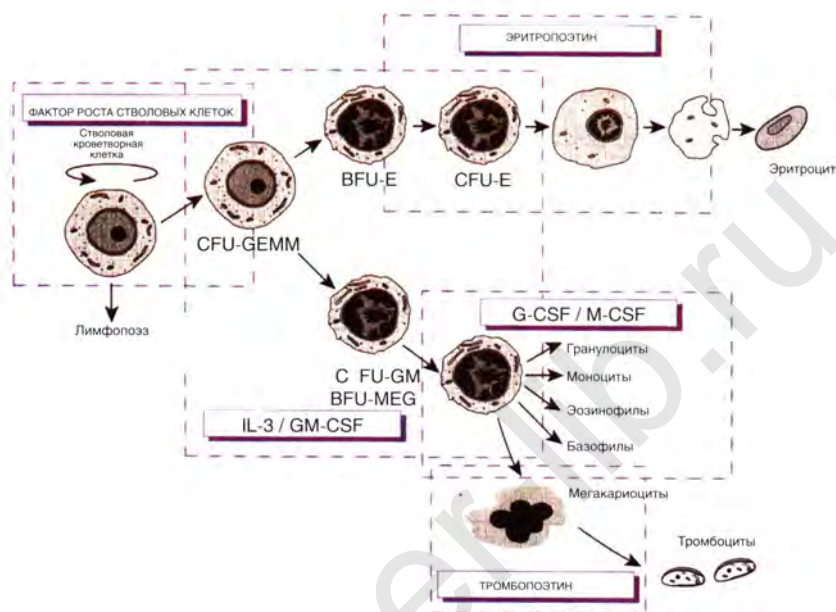


Рис. 1.2. Схема кроветворения и его регуляция.

эмбриональная печень, селезенка и костный мозг) и взрослые (костный мозг, тимус, селезенка лимфатические узлы, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками).

У взрослого человека кроветворный костный мозг (миелоидная ткань) находится в плоских костях (череп, позвоночник, ребра, грудина, кости таза), и в проксимальных концах костей бедра, плеча и голени, с возрастом количество костного мозга уменьшается (рисунок 1.3).

В миелоидной ткани образуются эритроциты, гранулоциты, тромбоциты, моноциты, В-лимфоциты, NK-клетки и К-клетки, а также предшественники Т-лимфоцитов (антигеннезависимый лимфопоэз).

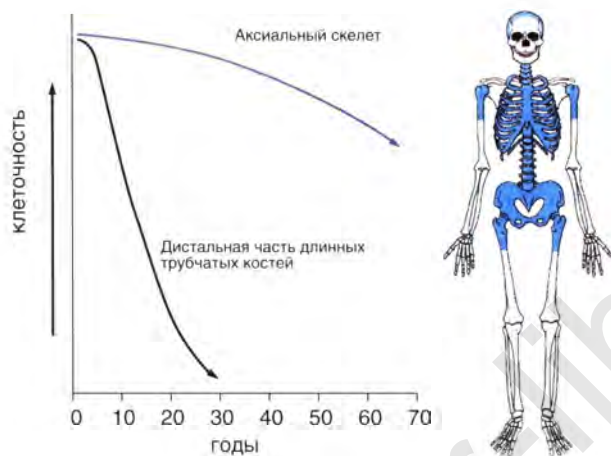


Рис. 1.3. Распределение костного мозга в костях скелета.

## Эритропоэз

Процесс образования и созревания эритроидных клеток в костном мозге, приводящий к появлению зрелых эритроцитов, называется эритропоэзом. Вся масса эритроидных клеток организма носит название эритрона.

Культуральными исследованиями установлено наличие двух типов клеток-предшественниц эритропоэза: бурст-образующей единицы эритроцитов и колониеобразующей единицы эритроцитов. Бурст-образующая единица эритроцитов (BFU-E) получила название в связи с тем, что при культивировании образует огромные колонии (от английского слова burst — взрыв). Более зрелые предшественники эритроидного ряда, колониеобразующие единицы эритроцитов (CFU-E), формируют в культуре менее крупные клеточные колонии. Количество BFU-E в костном мозге составляет 100 на  $10^5$  клеток, CFU-E — 400 на  $10^5$  клеток.

Первой морфологически распознаваемой клеткой эритроидного ряда является эритробласт. При последовательных делениях и созревании эритробласты дифференцируются в базофильный, полихроматофильный и оксифильный эритробласт, а затем в ретикулоциты и, наконец, превращаются в зрелые эритроциты (рисунок 1.4). Продолжительность эритропоэза в костном мозге составляет 7–10 суток, причем из одного эритробласта образуется 16 эритроцитов.

По мере созревания эритроидных клеток происходит конденсация хроматина, уменьшение размеров ядра и клетки, нарастает количество гемоглобина в цитоплазме в связи с чем, ее окраска

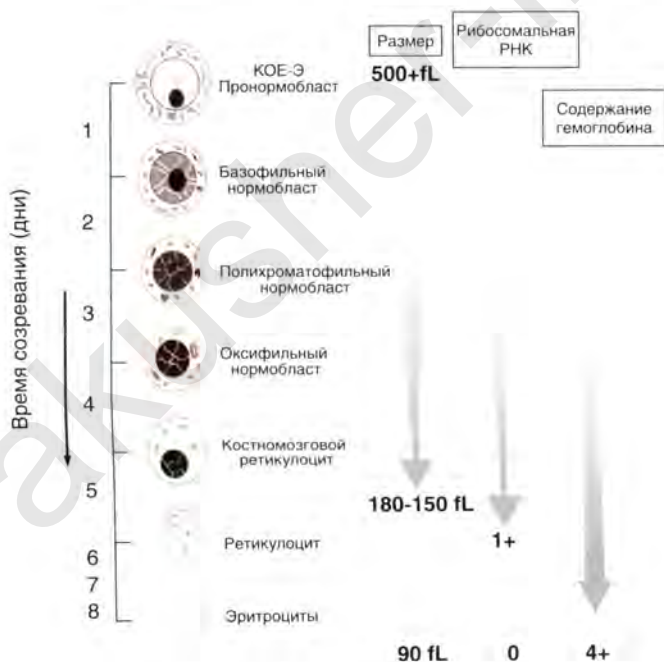


Рис. 1.4. Схема дифференцировки эритробласта.

постепенно изменяется от темно-голубой (базофильный эритробласт) до розовой (оксифильный эритробласт и зрелые эритроциты). Оксифильный эритробласт путем пикноза освобождается от ядра и превращается в ретикулоцит. В цитоплазме ретикулоцитов при специальной окраске выявляется сетчатая субстанция, представляющая собой остатки рибосомальной РНК. Ретикулоциты обычно созревают до зрелых эритроцитов в костном мозге в течение 2–3 дней. Часть ретикулоцитов выходит в кровоток и в среднем через сутки превращается в зрелые эритроциты (преимущественно в селезенке). Зрелые эритроциты – безъядерные клетки, имеющие двояковогнутую дискоидную форму, которая лучше всего адаптирована к транспорту веществ в клетку и из клетки, а также к диффузии газов к центру клетки.

Клетка дискоидной формы в 1,7 раза имеет большую поверхность, чем сферическая клетка такого же объема, и может менять свою форму при растяжении или сокращении клеточной мембраны (рисунок 1.5).

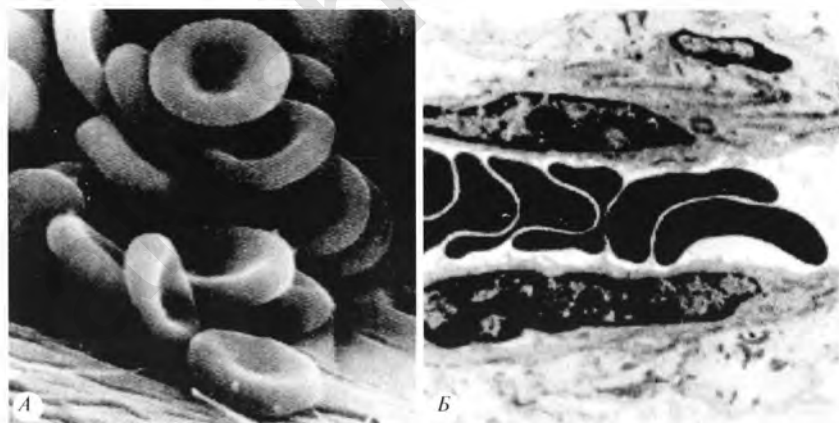


Рис. 1.5. Электронная микрофотография эритроцита человека.

*А – эритроцит (диаметр 8 мкм, толщина 2 мкм). Б – капилляр с деформированными внутри эритроцитами.*



Наряду с образованием эритроцитов в костном мозге происходит разрушение части эритроцитов – неэффективный эритропоэз, который является одним из физиологических механизмов регуляции нормального равновесия в системе эритрона в условиях постоянно меняющейся потребности организма в продукции эритроцитов.

### ***Биосинтез и структура гемоглобина***

Для синтеза гемоглобина необходимо наличие трех структурных компонентов: глобина, протопорфирина и железа. Для каждой из глобиновых цепей гемоглобина ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , и  $\gamma$ ) имеются соответствующие гены, которые активируются по мере дифференцировки эритроидных клеток-предшественниц. Синтез информационной РНК (и-РНК) глобина осуществляется под влиянием нескольких РНК-полимераз. В результате многоэтапного процесса происходит трансформация первичной молекулы и образование глобиновой и-РНК. После этого в рибосомах происходит трансляция: синтез полипептидной цепи глобина в соответствии с последовательностью кодонов и-РНК. Образовавшаяся цепь глобина спонтанно (без участия ферментов) превращается в димер  $\alpha\beta$ , а затем тетрамер  $\alpha_2\beta_2$ .

**Гем** – это комплекс двухвалентного железа и протопорфирина IX, который состоит из четырех пирроловых колец, соединенных между собой. Биосинтез гема начинается с конденсации глицина и сукцинилкоэнзима А под воздействием  $\delta$  – аминолевулиновой кислоты (АЛК). Из двух молекул АЛК при каталитическом действии АЛК-дегидратазы образуется порфобилиноген. В результате последовательных превращений (порфобилиноген  $\rightarrow$  уропорфобилиноген  $\rightarrow$  копропорфобилиноген III  $\rightarrow$  протопорфириноген IX  $\rightarrow$  протопорфирин IX), происходящих при каталитическом действии различных фер-

ментов, образуется протопорфирин IX, который в митохондриях соединяется с двухвалентным железом и формирует гем. В результате соединения гема с двумя  $\alpha$ - и двумя  $\beta$ -цепями глобина образуется гемоглобин A, гема с двумя  $\alpha$ - и двумя  $\delta$ -цепями – гемоглобин A<sub>2</sub>, гема с двумя  $\alpha$ - и двумя  $\gamma$ -цепями – гемоглобин F (рисунок 1.6).

Синтез гемоглобина начинается на стадии эритроблста. Скорость синтеза гемоглобина в базофильном эритроблсте составляет 0,5 пг/час.

В делящихся клетках после митоза количество гемоглобина уменьшается вдвое, в течение интерфазы приближается к исходному уровню. К концу второго митотического цикла (перед делением) клетки содержат 21,6 пг гемоглобина; в разделившихся дочерних клетках, которые по морфологии являются базофильными эритроблстами – по 10,8 пг. В конце митоза в базофильном эритроблсте содержится 25,2 пг гемоглобина, в образовавшихся из него ранних полихроматофильных эри-

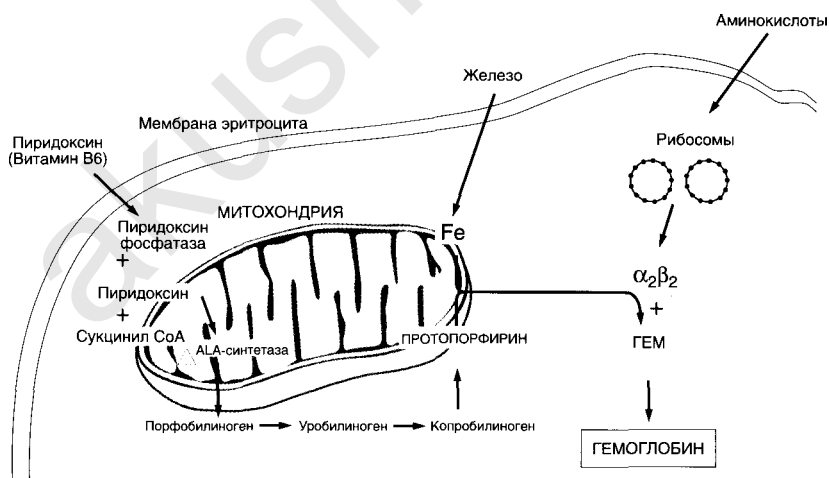


Рис. 1.6. Схема синтеза гемоглобина.

тробластах – 13 пг. После деления раннего полихроматофильного эритробласта образуются средние полихроматофильные эритробласты с концентрацией гемоглобина 13,5 пг. При этом практически полностью прекращается синтез ДНК, клетка выключается из митотического цикла, а скорость синтеза гемоглобина также замедляется. Дальнейшее созревание клеток эритроидного ряда происходит без деления. Клетки проходят в среднем 5 митозов, в результате чего из 1 эритробласта образуется в среднем 32 эритроцита.

**Гемоглобин** – дыхательный пигмент (белок шаровидной формы), составляющий более 90% твердой части эритроцитов. Молекула гемоглобина имеет молекулярную массу 64,5 килodalтон и представляет сложный белок, состоящий из белковой части – глобина (141–146 аминокислот) и простетической группы – гема. Трехмерная структура представлена восьмью спиралями, чередующимися с семью неспиральными участками (рисунок 1.7).

В каждом эритроците содержится около 280 миллионов молекул гемоглобина, каждая из которых способна связать 4 молекулы кислорода.

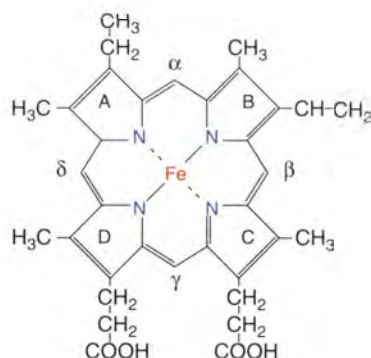


Рис. 1.7. Пространственная структура и химическая формула гемоглобина.

Гемоглобин здорового человека неоднороден и состоит из трех фракций: А (96–97% всего гемоглобина),  $A_2$  (2,5–3,5%) и F (<1%), которые различаются аминокислотным составом цепей глобина. Каждый гемоглобин имеет одинаковую структуру гема и содержит четыре полипептидные цепи, обозначаемые буквами греческого алфавита в зависимости от аминокислотной последовательности: гемоглобин А состоит из двух цепей  $\alpha$  и двух  $\beta$ , гемоглобин  $A_2$  — из двух цепей  $\alpha$  и двух  $\delta$ , гемоглобин F — из двух цепей  $\alpha$  и двух  $\gamma$ . Таким образом, все нормальные гемоглобины содержат один одинаковый тип цепей ( $\alpha$ ) и второй — различающийся ( $\beta$ ,  $\delta$  или  $\gamma$ ).

Основную массу гемоглобина взрослого человека составляет гемоглобин А (более 96%). Гемоглобин F (фетальный) обладает большим сродством к кислороду, чем гемоглобин А, и у новорожденного составляет около 75%. У взрослого уровень фетального гемоглобина менее 1% (рисунок 1.8).

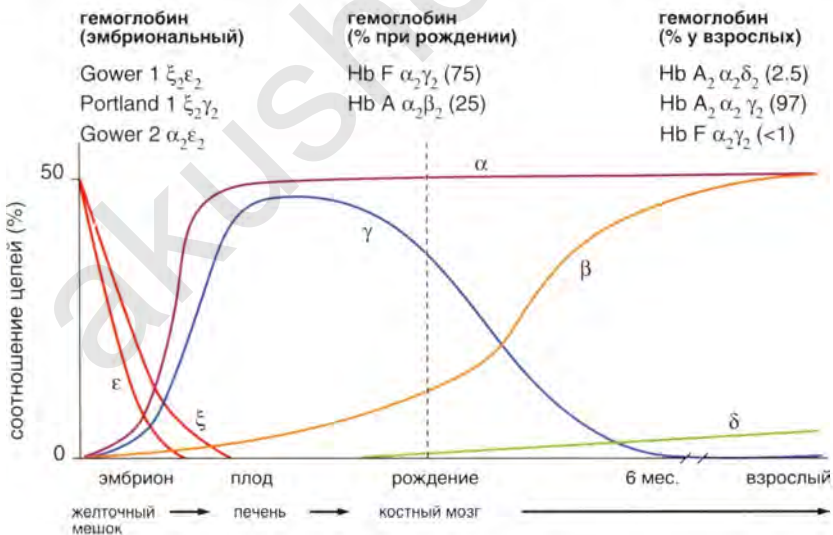


Рис. 1.8. Состав и строение гемоглобина в зависимости от возраста.

Содержание гемоглобина F увеличивается при наследственных гемолитических анемиях (прежде всего талассемии), а также при некоторых приобретенных анемиях, развившихся в результате нарушения пролиферации эритроцитов.

Повышение уровня гемоглобина A<sub>2</sub> характерно для талассемии. Помимо физиологических гемоглобинов, имеется большое количество патологических видов гемоглобина, отличающихся друг от друга физико-химическими свойствами, в частности, электрофоретической подвижностью. Известно более 200 аномальных форм гемоглобина, которые обозначаются буквами латинского алфавита (S, C, D, E и т.д.) или носят название города, в котором этот вид гемоглобина был открыт. Патологические гемоглобины возникают в результате наследственного дефекта гемоглобина, отличающегося от нормального структурой полипептидной цепи глобина, когда одна или несколько аминокислот отсутствуют или заменены другими.

### ***Контроль эритропоэза***

Поддержание нормального состава эритронов находится под контролем различных механизмов, основными из которых являются давление кислорода в тканях и секреция эритропоэтина.

Уровень оксигенации тканей зависит от интенсивности кровотока, концентрации гемоглобина, степени его насыщения кислородом и сродства (афинности) гемоглобина к кислороду (рисунок 1.9).

При развитии анемии развиваются компенсаторные реакции, направленные на борьбу с тканевой гипоксией: увеличивается сердечный выброс, скорость кровотока; сродство гемоглобина к кислороду, которое определяется содержанием 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах, напротив,



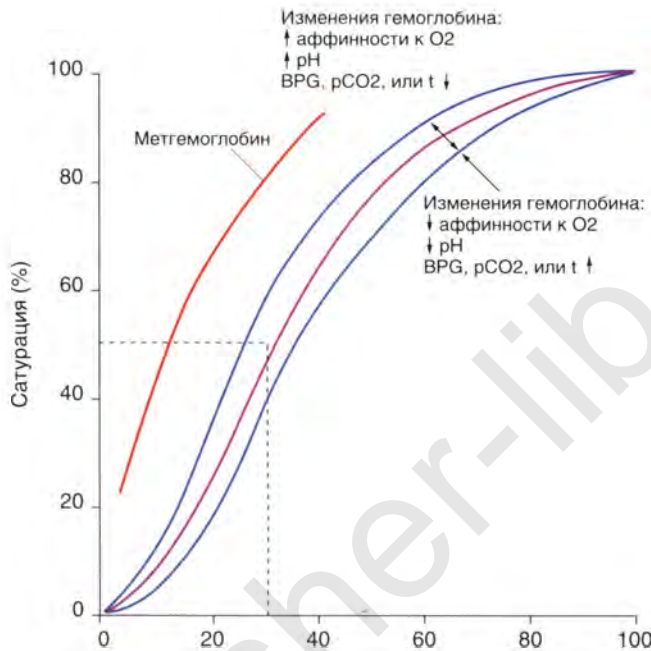


Рис. 1.9. Кривая диссоциации оксигемоглобина.

*Повышение аффинности к кислороду — верхняя кривая, снижение аффинности к кислороду — нижняя кривая, нормальная аффинность к кислороду — средняя кривая.*

уменьшается, что приводит к повышению оксигенации тканей. Кроме того, происходит увеличение продукции эритроцитов, что также направлено на улучшение оксигенации тканей.

**Эритропоэтин** — гликопротеиновый гормон молекулярной массой 34 килодальтона, являющийся главным гуморальным регулятором продукции эритроцитов. Основное количество эритропоэтина (90%) вырабатывается в почках, остальную часть продуцируют печень, в меньшей степени — селезенка.

ка. Непосредственной причиной, стимулирующей выработку эритропоэтина, является гипоксия почек. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию поздних эритроидных клеток-предшественниц, влияет на скорость образования нормоцитов, синтез гемоглобина и выход эритроцитов из костного мозга в циркуляцию (рисунок 1.10).

Воздействие эритропоэтина на клетки осуществляется после связывания со специфическими эритропоэтиновыми рецепторами. По мере созревания клеток эритроидного ряда их чувствительность к эритропоэтину увеличивается.

Кроме эритропоэтина стимулируют эритропоэз и другие ростовые факторы, а также гормоны (таблица 1.1).

Продукция эритропоэтина *увеличивается* при гипоксии различного генеза:

- высокогорье, глубоководные погружения;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;



Рис. 1.10. Схема регуляции эритропоэза.

Таблица 1.1.

**Факторы стимуляции гемопоэза**

<b>Ростовые факторы</b>
Фактор стволовых клеток
Эритропоэтин
Интерлейкин-3
<b>Гранулоцитарномоноцитарные колониестимулирующие факторы</b>
Экзокринные гормоны
Андрогены
Кортикостероиды
Тироксин
Простогландин E <sub>2</sub>
Гормон роста

- хронические заболевания бронхолегочной системы;
- анемии различного генеза (железо-, фолиево-, В<sub>12</sub> дефицитные, апластические, гемолитические, гемоглобинопатии, энзимопатии);
- заболевания почек (поликистоз, пиелонефрит);
- отдельные виды солидных раков (гипернефрома, первичный рак печени, опухоли ЦНС);
- прием медикаментов.

Продукция эритропоэтина *снижается* при:

- хронических миелопролиферативных заболеваниях (истинная полицитемия, миелодиспластический синдром, острые лейкозы);
- хронических воспалительных процессах.

Таким образом, определение уровня эритропоэтина имеет большое значение как для дифференциальной диагностики, так и для назначения адекватного лечения (препараты эритропоэтина используются для лечения анемий, сопровождающихся снижением его уровня и прежде всего при хронической почечной недостаточности).

## Структура и функция эритроцитов

Впервые эритроциты человека были описаны в 1674 году А. Левенгуком, однако их физиологическое значение было установлено более чем через 200 лет. Основная функция эритроцитов, наиболее многочисленных клеток крови, состоит в транспорте кислорода из легких в ткани и двуокиси углерода – в легкие.

Центральное значение в структуре мембраны эритроцита имеет матрикс, состоящий из двух слоев фосфолипидов, переплетенных трансмембранными белками. Основными структурными мембранными протеинами являются гликофорин А и гликофорин В (рисунок 1.11).

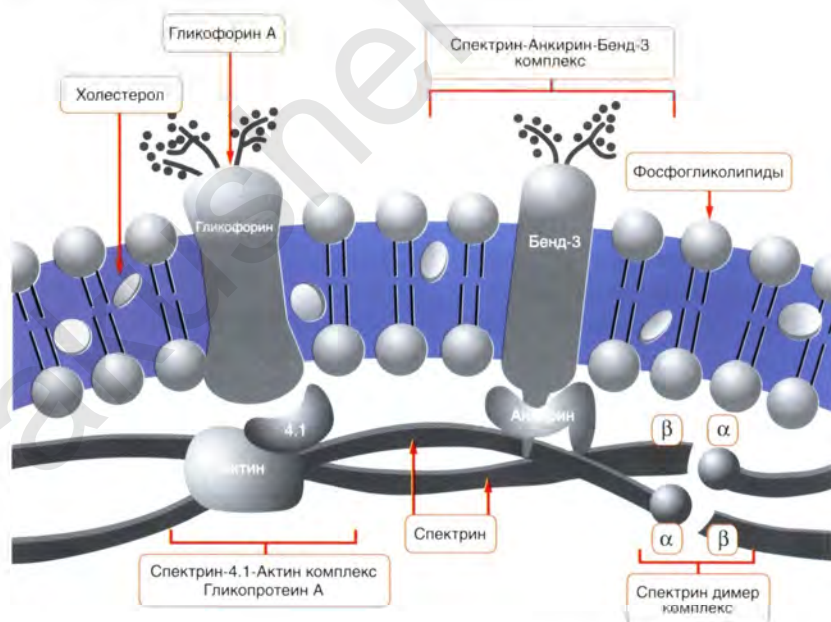


Рис. 1.11. Структура мембраны эритроцита.

Сферическая форма клетки поддерживается структурными белками эритроцита (спектрин, актин, анкирин), которые образуют сеть на внутреннем слое мембраны (цитоскелет).

Дефекты белков приводят к патологическим изменениям мембраны эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз). Нарушения структуры липидов также могут способствовать развитию мембранопатии (образование мишеневидных эритроцитов, акантоцитов). Причины изменчивости формы могут быть первичными (дефект цитоскелета, мембраны или ферментов эритроцитов) и вторичными (нарушение полимеризации, кристаллизации или преципитации гемоглобина).

Обмен газов между кровью, тканями и легкими происходит путем диффузии, зависящей от разницы парциального давления газов в легочных альвеолах, тканях и крови. Перенос кислорода осуществляется при помощи гемоглобина, который способен вступать в непрочное соединение с кислородом (оксигемоглобин).

Функция гемоглобина как средства транспорта кислорода обеспечивается:

- высокой связывающей способностью (1 г гемоглобина связывает 1,4 мл кислорода);
- хорошей растворимостью;
- способностью поглощать и отдавать кислород;
- буферными свойствами гемоглобина.

При понижении парциального давления кислорода в тканях оксигемоглобин отдает кислород и переходит в восстановленную форму (дезоксигемоглобин). Ферменты эритроцитов поддерживают гемоглобин в восстановленном состоянии, необходимом для связывания кислорода. Каждый эритроцит содержит около 640 млн молекул гемоглобина. Кроме газотранспортной функции, эритроциты выполняют и другие задачи: участвуют в энергетическом метаболизме, адсорбируют аминокислоты, липиды, токсины, биологически активные вещества, играют роль буфера в регуляции кислотно-основного равнове-



сия, обладают антигенными свойствами, регулируют ионное равновесие плазмы.

В норме в периферической крови содержатся только зрелые эритроциты и незначительное количество ретикулоцитов (менее 15%). Ядросодержащие клетки эритроидного ряда (нормоциты) появляются в периферической крови лишь при патологии: гемолитические и постгеморрагические анемии, острый эритромиелоз, метастазы солидных опухолей в костном мозге, миелопролиферативные заболевания и прежде всего сублейкемический миелоз.

### *Деструкция эритроцитов*

Средняя продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. К этому времени снижается активность большинства ферментов эритроцитов, уменьшается способность клетки к обратимой деформации, увеличивается чувствительность к оксидантным воздействиям. Продукция и деструкция эритроцитов находится в строго определенном балансе (таблица 1.2).

Деструкция эритроцитов происходит большей частью путем фагоцитоза клетками макрофагальной системы. Меньшее значение имеют лизис (обусловлен повышенной чувствительностью к изменениям осмотического давления) и фрагментация клеток внутри сосудов.

Основная часть эритроцитов (80–90%) разрушается экстравакулярно, преимущественно макрофагами печени и селезенки. Остальные эритроциты разрушаются в сосудистом русле. Это приводит к высвобождению свободного гемоглобина в плазму и образованию гаптоглобина, который связывается паренхиматозными клетками печени. Оставшаяся часть гаптоглобина циркулирует в плазме в виде «свободного» гемоглобина, который либо выводится почками, либо окисляется в метгемо-

Таблица 1.2.

*Показатели продукции и деструкции эритроцитов*

<b>Продукция</b>	<b>Деструкция</b>
Изменение соотношения клеток предшественников эритроцитов/гранулоцитов в костном мозге (норма 1/3)	Изменения гематокрита
Ретикулоцитарный индекс (норма 1)	Непрямой билирубин
Показатель включения радиоактивного железа в эритроциты	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)
	Время жизни эритроцитов определенное с помощью $\text{Cr}^{51}$
	Экскреция монооксида углерода или уробилиногена в кале

глобин. Метгемоглобин диссоциирует на гем (транспортируется в виде гемопексина в гепатоциты) и глобин. В результате дальнейшего катаболизма порфириновое кольцо гема превращается в биливердин, затем билирубин, желчные пигменты. Продукты обмена выделяются в основном с желчью, а также с мочой (уробилиноген) и калом (стеркобилиноген). Глобин под действием протеолитических ферментов разделяется на аминокислоты, которые поступают в плазму и используются для синтеза белков в различных органах и тканях, а частично выделяются с мочой. Двухвалентное железогемоглобина окисляется с образованием гематина, содержащего трехвалентное железо. Последнее частично откладывается в макрофагах, а частично связывается с транспортным белком трансферрином, который переносит железо в различные органы и ткани, в том числе и костный мозг. В костном мозге железо эритроцитов реутизируется и используется для синтеза гемоглобина.

## Глава II.

### *Принципы клинической диагностики анемий*

Анемия — клиничко-гематологический синдром, характеризующийся снижением ниже нормы концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, эритроцитов и гемоглобина в единице объема. Критериями ВОЗ для диагностики анемий у мужчин является уровень гемоглобина менее 130 г/л и гематокрита менее 39%, у женщин — гемоглобин менее 120 г/л (у беременных женщин менее 110 г/л) и гематокрит менее 36%.

Анемии выявляются у 10–20% населения Земли, а среди женщин детородного возраста и детей — у 40–50%. Среди больных анемиями преобладают женщины, что обусловлено большей частотой железодефицитной анемии, которая является

наиболее распространенной формой анемии во всех странах (в России — около 90%). Частота других видов анемий в различных регионах неодинакова. В России второе место занимают анемии хронических заболеваний (5%). Другие виды анемий ( $V_{12}$ -дефицитная, фолиеводефицитная, гемолитические и, особенно, апластическая) встречаются значительно реже. В странах Южной Европы, Африки, Азии и Латинской Америки широко распространены анемии, обусловленные наследственными дефектами структуры или синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии и талассемии).

Анемия может иметь смешанный патогенез. Чаще всего встречается сочетание железодефицитной и  $V_{12}$ -дефицитной анемии, однако возможны и другие варианты. В большинстве случаев анемия — не самостоятельная нозологическая форма, а симптом заболевания. В терапевтической практике анемический синдром чаще всего наблюдается при диффузных болезнях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), печени, почек (прежде всего при развитии хронической почечной недостаточности), хронических инфекционных заболеваниях и злокачественных опухолях любой локализации.

В окончательном диагнозе необходимо указывать не только вид, но и причину анемии (например, железодефицитная анемия средней степени тяжести, обусловленная повторными геморроидальными кровотечениями). До постановки окончательного диагноза патогенетическую терапию (препараты железа, витамин  $V_{12}$ , глюкокортикостероиды) проводить нельзя. При необходимости возможно симптоматическое лечение, в том числе трансфузии эритроцитарной массы. Недопустимо лечение «вслепую», когда больному с анемическим синдромом неясного генеза одновременно назначаются препараты железа, витамин  $V_{12}$ , поливитамины и т.д.

При обследовании больного с анемическим синдромом необходимо учитывать, что изменение объема плазмы приводит к диспропорции между уровнем гематокрита и эритроцитов. При увеличении объема плазмы (беременность, недостаточность кровообращения, олигурия, обусловленная почечной недостаточностью или застойными заболеваниями сердца) отмечается относительное снижение массы эритроцитов, в связи с чем возможен неправильный диагноз анемии. Уменьшение объема плазмы (дегидратация, обильная диарея, перитонеальный диализ или парацентез, диабетический ацидоз), напротив, приводит к относительному увеличению массы циркулирующих эритроцитов и «маскирует» анемию.

### ***Жалобы и анамнез***

Клинические проявления анемий обусловлены развитием гипоксии тканей и компенсаторными реакциями вследствие снижения способности крови к транспорту кислорода и прежде всего со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Для больных с анемией любого генеза типичными являются жалобы на общую слабость, головокружения, головную боль, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение, одышку при физической нагрузке. Первой жалобой у пожилого больного с анемией нередко является появление или учащение приступов стенокардии, особенно после физической нагрузки. Все эти жалобы обусловлены компенсаторной реакцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем на уменьшение концентрации гемоглобина и массы циркулирующих эритроцитов. При выраженной длительно существующей анемии могут развиваться признаки недостаточности кровообращения. Женщины, страдающие анемией любого генеза, часто жа-

люются на нарушения менструального цикла (дисменорея, меноррагии).

При многих видах анемий имеются характерные клинические симптомы. Больные гемолитической анемией отмечают желтушность кожи, иктеричность склер, потемнение мочи (при внутрисосудистом гемолизе моча может приобретать черный цвет), при железодефицитной анемии часто наблюдаются извращения вкуса (*pica chlorotica*), при  $V_{12}$ -дефицитной и железодефицитной анемии – глоссит, неврологические расстройства вследствие фуникулярного миелоза. У больных апластической анемией или вторичной анемией на фоне онкогематологических заболеваний (острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы) нередко развивается геморрагический синдром (кровоизлияния на коже, кровоточивость слизистых оболочек полости рта, носовые кровотечения). При гемолитическом кризе, инфекционных осложнениях на фоне апластической анемии или онкогематологических заболеваний отмечается субфебрильная или фебрильная лихорадка.

Из анамнеза жизни необходимо уточнить:

- характер анемического синдрома (наследственный или приобретенный);
- особенности питания (малобелковая диета, вегетарианство);
- профессиональные вредности (воздействие ионизирующей радиации, химических веществ);
- наличие возможной кровопотери (мелена, мено- и метроррагии, патология гемостаза);
- сопутствующие заболевания (желудочно-кишечного тракта, печени, почек, соединительной ткани);
- принимавшиеся медикаменты.

Необходимо учитывать пол больного (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, который часто сопровождается развитием гемолитической анемии, характерен для мужчин), возраст (наследственные анемии проявляются в детском или

юношеском возрасте), национальность (талассемии на территории России чаще встречаются у коренного населения Северного Кавказа). У женщин требуется выяснить гинекологический анамнез (мено- и метроррагии, фибромиома матки, эндометриоз).

### **Объективные данные**

При объективном исследовании отмечаются общие признаки анемического синдрома (бледность кожи и видимых слизистых оболочек, тахикардия). При большинстве анемий (железодефицитной,  $V_{12}$ -дефицитной, апластической) у пациентов имеется отчетливая корреляция между тяжестью анемии и степенью бледности кожи и слизистых оболочек. Необходимо помнить, что благодаря компенсаторным механизмам жалобы и клинические симптомы, обусловленные тканевой гипоксией, у больных с хроническими анемиями могут не проявляться вплоть до уменьшения уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л.

При отдельных видах анемий отмечаются характерные симптомы со стороны кожи и слизистых оболочек: у больных гемолитическими анемиями — иктеричность кожи и склер, при железодефицитных и  $V_{12}$ -дефицитных анемиях возможно развитие глоссита. При апластической анемии и анемиях у больных онкогематологическими заболеваниями нередко возникает геморрагический синдром (петехиальная сыпь, носовые, десневые кровотечения).

В ряде случаев у больных могут выявляться характерные признаки («*pica sngotica*» и койлонихия при железодефицитной анемии, язвы на голенях при микросфероцитарной и серповидноклеточной анемиях), которые позволяют с большой долей вероятности поставить диагноз уже при первичном осмотре.

При аускультации у больных с анемией любого генеза обычно определяется ослабление первого тона на верхушке сердца, систолический шум изгнания, наиболее четко выслушивающийся на верхушке и в точке проекции легочной артерии, шум «волчка» на яремных венах.

У больных  $V_{12}$ -дефицитной и железодефицитной анемиями нередко выявляется глоссит. При железодефицитной анемии могут выявляться клинические признаки заболевания органов брюшной полости, явившегося причиной развития анемиического синдрома (язвенная болезнь, рак). У больных гемолитическими анемиями определяется увеличение селезенки, значительно более выраженное при наследственном характере анемии. При других видах анемий (железодефицитные,  $V_{12}$ -дефицитные, апластические) спленомегалии при физикальном обследовании не отмечается. Увеличение размеров селезенки, часто в сочетании с генерализованной или локальной лимфоаденопатией характерно для анемий, которые развиваются у больных с онкогематологическими заболеваниями (острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы).

При инструментальном обследовании больных с анемиическим синдромом выявляются неспецифические изменения, обычно коррелирующие с выраженностью анемии. При электрокардиографии часто обнаруживаются депрессия сегмента ST, сглаженный или инвертированный зубец T, могут наблюдаться нарушения сердечного ритма и проводимости. В ряде случаев, особенно у пожилых пациентов, развивается мерцательная аритмия, которая купируется при адекватном лечении на фоне нормализации уровня гемоглобина. При инструментальных исследованиях органов брюшной полости могут выявляться заболевания, являющиеся причиной развития железодефицитной анемии (язва желудка или двенадцатиперстной кишки, рак желудка, язвенный колит). При офтальмоскопии определяются бледность сетчатки, нередко – кровоизлияния и



отек соска зрительного нерва, причем большинство этих изменений исчезает при купировании анемии.

## **Классификация анемий**

В клинической практике наиболее распространена патогенетическая классификация, основанная на качественных и количественных изменениях эритрона (таблица 2.1).

Таблица 2.1.

### *Патогенетическая классификация анемий*

<b>I. Анемии вследствие кровопотери</b>
острая постгеморрагическая анемия
хроническая постгеморрагическая анемия
<b>II. Анемии вследствие недостаточного эритропоэза</b>
<b>1. Гипохромные</b>
железodefицитные
анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов
<b>2. Нормохромные</b>
анемии хронических заболеваний
анемии при хронической почечной недостаточности
апластические анемии
анемии при опухолевом и метастатическом поражении костного мозга
<b>3. Мегалобластные</b>
B12 –дефицитные анемии
фолиевodefицитные анемии
<b>III. Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические)</b>
<b>1. Анемии, обусловленные внеэритроцитарными факторами (гемолитические токсические вещества)</b>
<b>2. Иммунные гемолитические анемии</b>
изоиммунные гемолитические анемии
аутоиммунные гемолитические анемии

---

### **3. Гемолитические анемии, обусловленные механическим повреждением эритроцитов (искусственные клапаны сердца, аппарат искусственного кровообращения и т.д.)**

---

#### **4. Анемии обусловленные эритроцитарными факторами**

---

гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов (мембранопатии – врожденные и приобретенные):

- микросфероцитарная гемолитическая анемия;
  - овалоцитарная гемолитическая анемия;
  - стоматоцитарная гемолитическая анемия;
  - акантоцитоз (гемолитическая анемия, обусловленная нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов).
- 

гемолитические анемии, связанные с дефицитом ферментов эритроцитов (ферментопатии):

- связанные с недостаточностью ферментов гликолиза;
  - связанные с недостаточностью активности ферментов пентозофосфатного шунта;
  - связанные с недостаточностью активности ферментов глутатионовой системы.
- 

гемолитические анемии связанные с нарушением синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии):

- талассемии;
  - гемолитические анемии, обусловленные носительством аномальных гемоглобинов (HbS, HbC, HbD, HbE и др.).
- 

гемолитические анемии, обусловленные соматической мутацией клеток-предшественниц миелопоэза (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

---

В основе патогенетических механизмов анемии лежит три возможных функциональных дефекта эритроцитов:

- уменьшение продукции эритроцитов (неэффективный эритропоэз);
- повышенное разрушение эритроцитов;
- дефект дифференцировки (созревания) эритроцитов.

Основным показателем для предварительного суждения о возможном патогенетическом механизме анемии является расчет ретикулоцитарного индекса (рисунок 2.1).

После его расчета, и предварительного определения возможного патогенетического механизма анемии необходимо проведение дополнительных лабораторных тестов позволяющих определить возможную причину ее развития (рисунок 2.2).

**А Н Е М И И**

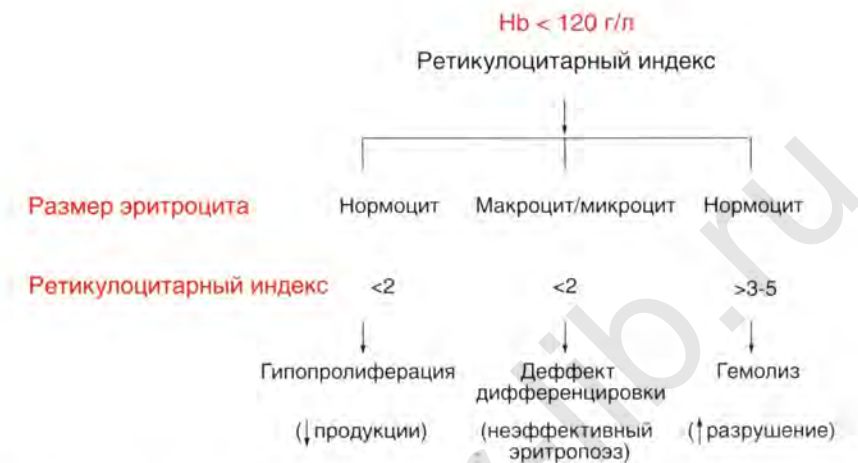


Рис. 2.1. Классификация анемий в зависимости от ретикулоцитарного индекса.



Рис. 2.2. Функциональная классификация анемий.

## ***Факторы, влияющие на клинические проявления анемий***

Выраженность клинической картины при анемиях зависит от следующих основных факторов:

- скорости развития;
- степени тяжести;
- возраста и пола больного.

Остро развившаяся анемия (постгеморрагическая, гемолитический криз) сопровождается быстрым уменьшением уровня гемоглобина и эритроцитов, при котором не успевают развиться компенсаторные реакции кардиореспираторной системы. В результате клиническая симптоматика возникает значительно чаще и раньше, нежели при анемии такой же степени, развивавшейся медленно (например, при хронической почечной недостаточности). При хронической анемии легкой и средней степени клиническая симптоматика может отсутствовать.

У пожилых людей клинические признаки анемии возникают раньше, так как часто имеются сопутствующие заболевания, снижающие адаптацию к уменьшению уровня гемоглобина и эритроцитов. У мужчин в связи с меньшей толерантностью к гипоксии анемия манифестирует при более высоком уровне гемоглобина, чем у женщин.

Клиническое обследование позволяет поставить предварительный диагноз анемии и составить план лабораторного и инструментального обследования для уточнения варианта и причины анемии.

## ***Резюме***

1. Диагностическим критерием анемии является снижение концентрации гемоглобина в крови менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин.

2. В России наиболее распространены железодефицитные анемии (90%) и анемии хронических заболеваний (5%), другие виды анемий (мегалобластные, гемолитические, апластические) встречаются значительно реже.
3. Клиническая картина характеризуется общими признаками анемического синдрома (общая слабость, головокружения, одышка при физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия и др.) и симптомами, характерными для отдельных видов анемий (койлонихия и «*rice chlorotica*» при железодефицитной анемии, желтуха и спленомегалия при гемолитической анемии и др.).
4. Выраженность клинической картины при анемиях зависит от скорости развития, степени тяжести анемии, возраста и пола больного.
5. До верификации характера анемии патогенетическую терапию (препараты железа, витамин В<sub>12</sub>, глюкокортикостероиды) проводить нельзя.

## Глава III.

# *Принципы лабораторной диагностики анемий*

Хотя анамнез заболевания, клинические проявления в большинстве случаев позволяют диагностировать анемический синдром, но только лабораторные исследования позволяют установить характер, причину анемии и определить адекватное лечение. Среди наиболее значимых лабораторных исследований клиническое значение имеют: анализ крови, исследование обмена железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и миелограмма.

### *Клинический анализ крови*

Клинический анализ крови дает важную информацию, необходимую для постановки диагноза и составления целена-

правленного плана дальнейшего обследования. Он включает определение содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, уровня цветового показателя, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), подсчет лейкоцитарной формулы с описанием качественных особенностей клеток крови. При выявлении анемии обязательно определение количества ретикулоцитов и тромбоцитов.

### *Микроскопические методы*

Для подсчета и анализа клеток крови могут использоваться как ручные микроскопические методы, так и гематологические счетчики. Ручные методы подсчета клеток крови трудоемки и не всегда дают достаточно точные результаты. Малейшие отклонения от правил подготовки счетной камеры и подсчета клеток влияют на результат исследования. В то же время ручные методы не требуют специального оборудования, реактивов и могут применяться практически в любых условиях.

Посчитать количество форменных элементов крови можно при помощи счетных камер или в мазках. В соответствии с международной системой (СИ) количество форменных элементов крови выражают в расчете на 1 литр.

Наиболее распространен классический пробирочный метод, при котором используется разведение периферической крови с последующим подсчетом эритроцитов в камере Горяева под увеличением микроскопа  $\times 80-120$ .

Для исследования ретикулоцитов применяется окраска крови раствором бриллиантового крезилового синего. В окрашенном мазке подсчитывают количество эритроцитов с зернисто-сетчатой субстанцией (ретикулоцитов) на 1000 зрелых эритроцитов.

### *Автоматические методы*

Автоматический подсчет — более точный метод количественного и качественного состава клеток крови. В настоящее время используется более 40 различных типов счетчиков производства фирм Abbot, Coulter, Medicoг, Roche, Serono, Sysmex и др., позволяющих оценить от 18 до 33 параметров крови. Кроме количественной оценки клеточного состава крови, эти приборы позволяют провести дифференциальный подсчет лейкоцитарной формулы, что основано либо на компьютерном анализе клеточного изображения, либо на идентификации клеток по размеру и особенностям окрашивания (проточная цитометрия).

Автоматические счетчики позволяют:

- уменьшить время проведения анализов;
- точнее, чем ручные и расчетные методы, определять эритроцитарные индексы, необходимые для дифференциальной диагностики анемий;
- определять ряд параметров тромбоцитов, имеющих значение в диагностике;
- провести первичный подсчет лейкоцитарной формулы.

В последние годы наибольшее распространение получили приборы, позволяющие одновременно анализировать 12–18 параметров крови с определением от трех до пяти популяций лейкоцитов (гранулоциты, лимфоциты, моноциты, оэозинофилы, базофилы) (рисунок 3.1).

При использовании 18-параметрового анализатора определяется 7 показателей по эритроцитам:

- RBC (количество эритроцитов);
- HGB (гемоглобин), HCT (гематокрит);
- MCV (средний корпускулярный объем эритроцитов);
- RDW (-CV и -SD) (ширина распределения эритроцитов по объему);
- MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците);
- MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците).



7 – по лейкоцитам:

- WBC (количество лейкоцитов);
- GRA (гранулоциты, % и количество в  $10^3$  клеток/ $\text{мм}^3$ );
- LYC (лимфоциты, % и количество в  $10^3$  клеток/ $\text{мм}^3$ );
- MON (моноциты % и количество в  $10^3$  клеток/ $\text{мм}^3$ ).

4 – по тромбоцитам:

- PLT (количество тромбоцитов);
- MPV (средний объем тромбоцитов);
- PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему);
- PCT (тромбокрит).

Дополнительно регистрируется гистограммы распределения клеток по объему (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты).

Необходимо отметить, что любой анализатор не может полностью заменить визуальный анализ мазка крови, который по-прежнему является «золотым стандартом» в гематологии. Надежная идентификация незрелых или патологических клеток крови остается прерогативой квалифицированного врача-лаборанта.

Наряду с традиционными, *кондуктометрическими счетчиками*, принцип работы которых основан на определении изменения сопротивления в зависимости от размеров клетки, все шире применяются счетчики, работающие по принципу *проточной цитометрии*, основанной на измерении размеров клеток в зависимости от их оптических и флуоресцентных свойств.

Преимущества проточной цитометрии:

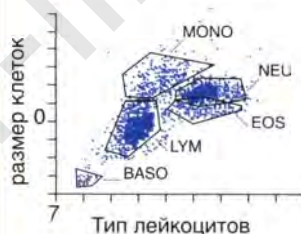
- высокая чувствительность (определение более 1000 флуорохромных молекул на клетку);
- высокая скорость, позволяющая анализировать большие клеточные объемы (100000 событий в минуту);
- способность определять редкие клетки со специфическими характеристиками в гетерогенной популяции;

Результаты анализа крови при использовании автоматического счетчика (нормохромная/нормоцитарная анемия)

WBC count	<b>8.8</b>	WBC $\times 10^3$	7.8 $\pm$ C
RBC count	<b>3.09</b>	RBC $\times 10^6$	M 5.4 $\pm$ 0.7 F 4.8 $\pm$ 0.6
Hemoglobin	<b>9.5</b>	HGB g/dL	M 16.0 $\pm$ 2 F 14.0 $\pm$ 2
Hematocrit	<b>29</b>	HCT %	M 47 $\pm$ 5 F 42 $\pm$ 5
Mean red blood cell indices	<b>91</b>	MCV $m^3$ (fL)	90 $\pm$ 9
	<b>30</b>	MCH pg	32 $\pm$ 2
	<b>33</b>	MCHC %	33 $\pm$ 3
RDW - CV	<b>13.5</b>	RDW	M - F 13 $\pm$ 1%
RDW - SD	<b>48</b>	RDW	42 $\pm$ 5 fL
Platelet count and platelet volume	<b>150</b>	PLT $\times 10^3$	M - F 140 - 440
	<b>7.5</b>	MpV $m^3$ (fL)	M - F 8.9 - 1.5

↑  
Нормальные показатели

Лейкоцитарная формула



	$\times 10^3/uL$	%
Neutrophil	3.26	37
Lymphocyte	4.55	52
Monocyte	.626	7
Eosinophil	.358	4
Basophil	.005	.05

Рис. 3.1. Результаты анализа крови проведенного с помощью автоматического анализатора.

*WBW-лейкоциты; RBC-эритроциты; HGB-гемоглобин; HCT-гематокрит; MCV-средний корпускулярный объем эритроцитов; MCH-среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC-средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-CV- коэффициент вариации объема эритроцитов; RDW-SD-ширина распределения эритроцитов в fL; PLT-тромбоциты; MpV-средний объем тромбоцитов.*

- способность к изучению жизнеспособных нефиксированных клеток;
- возможность выполнения сложных одновременных измерений нескольких параметров каждой индивидуальной клетки в суспензии.

### ***Показатели гемограмм***

Для дифференциальной диагностики анемий необходимо использовать все показатели общеклинического анализа крови (таблица 3.2).

При анализе результатов гемограммы следует учитывать возможные причины ложных результатов (таблица 3.3).

***Концентрация гемоглобина.*** Определение уровня гемоглобина является одним из основных лабораторных исследований в диагностике анемий. Стандартным и надежным ручным способом измерения гемоглобина является цианметгемоглобиновый метод. В его основе лежит превращение различных форм гемоглобина (оксигемоглобина, карбоксигемоглобина, метгемоглобина и небольшого количества других компонентов гемоглобина) в одно устойчивое соединение – циангемоглобин. Реакция происходит при смешивании определенного количества крови с водным раствором железосинеродистого калия и циансита калия при комнатной температуре. После завершения реакции (через 10 мин.) концентрацию гемоглобина определяют в спектрофотометре при 540 нм. В тех же условиях измеряют стандартный раствор, а затем вычисляют концентрацию гемоглобина.

В гематологических анализаторах концентрация гемоглобина определяется колориметрическим методом на лизате, который используется для приготовления раствора лейкоцитов.

Таблица 3.2.

*Нормальные показатели общеклинического анализа крови*

Показатель	Мужчины	Женщины
Гемоглобин, г/л	130–160	120–140
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,0–5,1	3,7–4,7
Гематокрит, %	40–48	36–42
Цветовой показатель, ед.	0,86–1,05	0,86–1,05
MCV, фл	80–95	80–95
MCH, пг	25–33	25–33
MCHC, г/л	30–38	30–38
RDW, %	11,5–14,5	11,5–14,5
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,0–9,0	4,0–9,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–6	1–6
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	0,04–0,3	0,04–0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–72	47–72
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	2,0–7,5	2,0–7,5
Эозинофилы, %	0,5–5	0,5–5
Эозинофилы, $\times 10^9$ /л	0,02–0,3	0,02–0,3
Базофилы, %	0–1	0–1
Базофилы, $\times 10^9$ /л	0–0,1	0–0,1
Лимфоциты, %	19–37	19–37
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,5–3,5	1,5–3,5
Моноциты, %	2–10	2–10
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,02–0,8	0,02–0,8
СОЭ, мм/час	1–10	2–15
Ретикулоциты, ‰	2–15	2–15
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	170–350	170–350
MPV, фл	7,4–10,4	7,4–10,4
PDW, %	10–20	10–2–
PCT	0,15–0,40	0,15–0,40

**Примечание:** MCV – средний корпускулярный объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов по объему; MPV – средний объем тромбоцитов; PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему; PCT –тромбокрит.

Таблица 3.3.

*Возможные причины ложных изменений гемограммы*

Показатель	Ложное повышение	Ложное понижение
Гемоглобин	Более 10% карбоксигемоглобина Криоглобулинемия Гемолиз (in vivo) Гипербилирубинемия Множественная миелома Гиперлипидемия	Тромбозы
Эритроциты	Криоглобулинемия Гиперлейкоцитоз ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ ) Мегакариоцитоз	Агглютинация эритроцитов Гемолиз (in vivo) Микроцитоз
MCV	Агглютинация эритроцитов Гиперлейкоцитоз ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ )	Криоглобулинемия Гемолиз (in vitro) Мегакариоцитоз Микроцитоз
MCH	Гиперлейкоцитоз ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ ) Ложное повышение гемоглобина Ложное повышение эритроцитов	Ложное снижение гемоглобина Ложное снижение эритроцитов
Гематокрит (автоматический метод)	Криоглобулинемия Гипергликемия Гиперлейкоцитоз ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ )	Криоглобулинемия Гемолиз (in vitro) Микроцитоз
Лейкоциты	Криоглобулинемия Множественная миелома Нормоцитоз периферической крови	Тромбозы
Тромбоциты	Криоглобулинемия Гемолиз (in vitro и in vivo) Микроцитоз	Тромбозы Мегакариоцитоз Повышенная агрегация тромбоцитов

В зависимости от уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемия:

- легкую – уровень  $Hb >90$  г/л;
- среднюю – уровень  $Hb 70-90$  г/л;
- тяжелую – уровень гемоглобина  $<70$  г/л.

Эта классификация используется при всех видах анемий, кроме апластической.

**Гематокрит** – отражает долю объема крови, занимаемую эритроцитами; выражается в процентах или в виде индекса в системе (СИ).

Для определения гематокрита проводят центрифугирование образца крови с добавлением антикоагулянта в стандартном капилляре и измерение высоты столбика эритроцитов. Определение гематокрита является точным методом оценки эритроцитарной системы; тест выполняется быстро, не требует сложного инструментария и навыков. Следует помнить, что гематокрит отражает лишь концентрацию эритроцитов, а не их общее количество. Нормальное соотношение уровня гемоглобина и гематокрита представлено в таблице 3.4.

**Цветовой показатель** отражает относительное содержание гемоглобина в одном эритроците в условных единицах.

Его вычисляют при делении концентрации гемоглобина на количество эритроцитов в крови по формуле:

$$\text{Цветовой показатель} = \frac{3 \times \text{гемоглобин в г/л}}{\text{три первые цифры количества эритроцитов}}$$

Например, гемоглобин – 140 г/л, эритроциты –  $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$ .  
Цветовой показатель:  $3 \times 140 : 420 = 1,0$ .

Таблица 3.4.

*Нормальное соотношение уровня гемоглобина и гематокрита в зависимости от пола и возраста*

Возраст/пол	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)
Новорожденные	170	52
Дети	120	36
Подростки	130	40
Взрослые (мужчины)	160(±20)	47(±6)
Взрослые женщина (менструрующие)	130(±20)	40(±6)
Взрослые женщины (постменопауза)	140(±20)	42(±6)
Беременные	120(±20)	37(±6)

В норме цветовой показатель находится в пределах 0,86–1,05. В зависимости от величины цветового показателя выделяют гипохромные (цветовой показатель ниже 0,8), нормохромные (0,8–1,1) и гиперхромные (выше 1,1) анемии.

Более информативно определение эритроцитарных индексов, которые определяются расчетным путем автоматически гематологическими анализаторами или по формулам (при ручных методах).

**Средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV – Mean Cell Volume)** – наиболее ценный показатель для дифференциальной диагностики анемий. Вычисляют MCV по следующей формуле:

$$\text{MCV} = \frac{\text{гематокрит (\%)} \times 10}{\text{количество эритроцитов в миллионах в } 1 \text{ мм}^3}$$

Например, гематокрит 40%, эритроциты  $4,7 \times 10^5$  в  $1 \text{ мм}^3$ . Следовательно,  $\text{MCV} = 40 \times 10 : 4,7 = 85$  кубических микронов ( $\text{мкм}^3$ ). В гематологических анализаторах MCV определяется расчетным путем в  $\text{мкм}^3$  или фемтолитрах (фл). Показатели MCV при использовании обоих методов практически идентичны и в норме составляют 80–95 фл (fl).

На основании величины MCV анемии разделяются на нормоцитарные ( $\text{MCV} = 75\text{--}95$  фл), микроцитарные ( $\text{MCV} < 75$  фл) и макроцитарные ( $\text{MCV} > 95$  фл).

**Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH – Mean Cell Haemoglobin content)** определяется по формуле:

$$\text{MCH} = \frac{\text{гемоглобин (г/л)}}{\text{количество эритроцитов} \times 10^{12} / \text{л}}$$

Например: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}$ /л. Следовательно,  $\text{MCH} = 120 : 4 = 30$  пикограммов (пг).

В норме среднее МСН составляет 25–33 пг (pg). По своему значению МСН аналогичен цветовому показателю. В зависимости от величины МСН анемии разделяются на нормохромные (МСН=24–34 пг), гипохромные (МСН<24 пг) и гиперхромные (МСН>34 пг).

**Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС–Mean Cell Hemoglobin Concentration)** вычисляются по формуле:

$$\text{МСНС} = \frac{\text{гемоглобин в г/л}}{\text{гематокрит в \%}} \times 10$$

Например, концентрация гемоглобина 132 г/л, гематокрит 40%. Следовательно, МСНС = 132:40×10=33%. Средняя концентрация гемоглобина колеблется в пределах 30–38% или г/дл. Практически верхним пределом МСНС является 37% (дальнейшее увеличение концентрации гемоглобина может привести к его кристаллизации). Необходимо отметить различия между средним содержанием гемоглобина в эритроците (МСН) и средней концентрацией гемоглобина в эритроците (МСНС): МСН характеризует массу гемоглобина в пикограммах, а МСНС – соотношение содержания гемоглобина к объему клетки. В отличие от МСН уровень МСНС не зависит от среднего объема клетки. При нормохромных анемиях изменения размера эритроцитов коррелируют с массой и концентрацией гемоглобина. При гипохромных анемиях МСНС уменьшается, так как содержание гемоглобина в эритроците снижается в большей степени, чем его объем. Величина МСНС – чувствительный тест при нарушении гемоглобинообразования, в том числе при железодефицитных анемиях.

На основании эритроцитарных индексов все анемии разделяются на микроцитарные (гипохромные), нормоцитарные (нормохромные) и макроцитарные (гиперхромные). Критерии для определения морфологического варианта анемии представлены в таблице 3.5.



Таблица 3.5.

*Определение морфологического варианта анемии*

<b>Микроцитарная</b>	<b>Нормоцитарная</b>	<b>Макроцитарная</b>
MCV <75 fl	MCV=75–95 fl	MCV
<b>Гипохромная</b>	<b>Нормохромная</b>	<b>Гиперхромная</b>
MCH <24 pg MCHC <30 g/l	MCH=24–34 pg MCHC=30–38 g/l	MCH >34 pg MCHC >38 g/l

В зависимости от выраженности и длительности, характера сопутствующих заболеваний одинаковые по патогенезу анемии могут относиться к различным морфологическим вариантам (анемия хронических заболеваний может быть микроцитарной и нормоцитарной, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, сочетающаяся с железodefицитной – нормоцитарной и т.д.). Несмотря на это, определение морфологического варианта анемии имеет важнейшее значение для проведения дифференциальной диагностики.

К микроцитарным (гипохромным) относятся железodefицитные и сидеробластные анемии, талассемии, анемии хронических заболеваний.

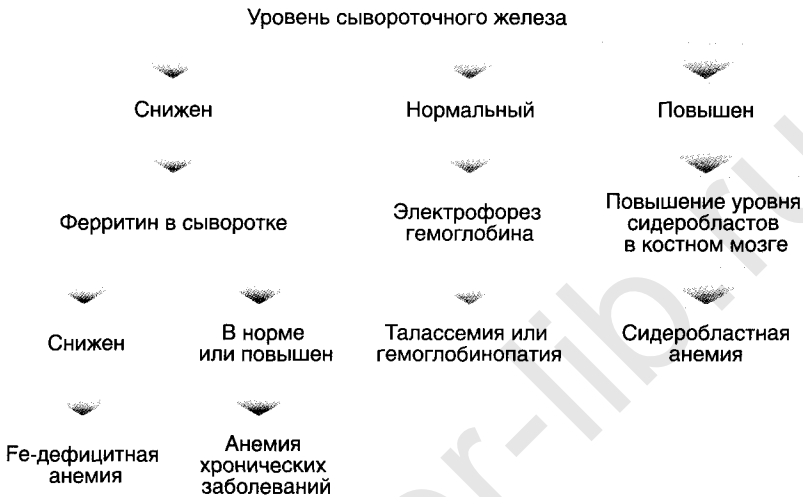
**Микроцитарные** (гипохромные) анемии могут быть обусловлены:

- снижением поступления железа (железodefицитные анемии);
- повышенным фагоцитозом свободного железа макрофагами (анемия хронических заболеваний);
- недостаточным синтезом протопорфирина (сидеробластная анемия), нарушением синтеза цепей глобина (талассемии).

Алгоритм диагностики микроцитарных (гипохромных) анемий представлен на рисунке 3.2.

**Нормоцитарные (нормохромные) анемии** – наибольшая по количеству нозологических форм группа. В нее входят анемии:

- сопровождающиеся компенсаторным повышением продукции эритроцитов (постгеморрагические и гемолитические анемии);



**Рис. 3.2.** Алгоритм диагностики микроцитарных гипохромных анемий.

- обусловленные поражением костного мозга (метастазы солидных опухолей в костном мозге; специфическая инфильтрация костного мозга при онкогематологических заболеваниях — острых и хронических лейкозах, множественной миеломе, сублейкемическом миелозе; апластическая анемия; «замаскированная»  $V_{12}$ -дефицитная анемия, которая сочетается с железodefицитной анемией);
- связанные со снижением уровня или извращением ответа на эритропоэтин (болезни почек, особенно при развитии хронической почечной недостаточности; эндокринные заболевания);
- развивающиеся при дефиците или плохой утилизации железа (ранние стадии железodefицитных анемий и анемий хронических заболеваний).

**А Н Е М И И**

Алгоритм диагностики нормоцитарных нормохромных анемий представлен на рисунке 3.3.



Рис. 3.3. Алгоритм диагностики нормоцитарных нормохромных анемий.

**Макрацитарные гиперхромные анемии.** Наиболее частой причиной макроцитарных анемий является дефицит витамина В<sub>12</sub> (пищевой дефицит, нарушение выработки внутреннего фактора, в том числе после гастрэктомии или резекции желудка, хронический энтерит и др.), фолиевой кислоты (пищевой дефицит, алкоголизм, цирроз печени, беременность, ранний детский возраст, прием некоторых медикаментов, прежде всего цитостатиков – антагонистов фолиевой кислоты, пурина и пиримидина, алкилирующих агентов) или их сочетание (спру, глютенная энтеропатия). Кроме того, макроцитоз может наблюдаться при гемолитических, постгеморрагических и апластических анемиях, остром эритромиелозе, миелодиспластических синдромах, гипотиреозе. Алгоритм диагностики макроцитарной анемии представлен на рисунке 3.4.

Для постановки диагноза анемии и проведения дифференциальной диагностики большое значение имеет определение других параметров гемограммы (ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и морфологическое исследование мазка крови с целью качественной оценки клеток.

Ретикулоциты – молодые эритроциты, в которых при специальной окраске (бриллиантовым крезилом синим) выявляется зернисто-сетчатая субстанция (остатки РНК и митохондрий). В зависимости от степени зрелости выделяют 5 групп ретикулоцитов. У самых молодых ретикулоцитов (1-я группа) субстанция обильная и имеет форму куба. В более зрелых клетках (4 и 5-я группа) она выявляется в виде сеточки, отдельных нитей, зерен.

Ретикулоцитоз характерен для гемолитических (особенно в период гемолитического криза) и постгеморрагических анемий. Снижение уровня ретикулоцитов отмечается при уменьшении объема эритроидного ростка костного мозга (апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия), инфильтрации костного мозга (лейкозы, множественная миелома, метастазы солидных опухолей), неэффективном эритропоэзе (ме-

**А Н Е М И И**



**Рис. 3.4. Алгоритм диагностики макроцитарной анемий.**

галоластные анемии, гомозиготные талассемии, анемия при миелодиспластических синдромах), снижении уровня эритропоэтина (патология почек).

Ретикулоциты являются показателем эффективности лечения анемий (препаратов железа – при железодефицитной ане-

мии, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты – при мегалобластных анемиях). В этой связи исследование количества ретикулоцитов необходимо проводить в динамике. Их повышение свидетельствует об эффективности проводимого лечения, а при мегалобластных анемиях, кроме того, подтверждает диагноз (через несколько дней после начала лечения витамином  $B_{12}$  развивается ретикулоцитарный криз с повышением числа ретикулоцитов до 200–300‰).

Степень усиления эритропоэза можно оценить количественно. Для этого определяется ретикулоцитарный индекс, который подсчитывается с учетом объема клеточной массы или гематокрита по формуле:

$$\text{Ретикулоцитарный индекс} = \text{ретикулоциты \%} \times \frac{\text{гематокрит больного}}{\text{гематокрит в норме}}$$

Величина ретикулоцитарного индекса варьирует от 1,5 до 3 в зависимости от тяжести анемии и степени эритропоэтиновой стимуляции.

При выраженной анемии необходимо определять скорректированное количество ретикулоцитов (СКР) по одной из формул:

$$\text{СКР} = \frac{\text{ретикулоциты в \%} \times \text{эритроциты больного} (\times 10^{12} / \text{л})}{\text{должное количество эритроцитов (для данного пола и возраста)}}$$

$$\text{СКР} = \frac{\text{ретикулоциты в \%} \times \text{гематокрит больного}}{\text{должное количество эритроцитов (для данного пола и возраста)}}$$

Низкий уровень скорректированного количества ретикулоцитов ( $<1\%$ ) – один из критериев диагностики тяжелой апластической анемии.

Кроме того выделяют и абсолютное ретикулоцитарное число (АРЧ), которое определяется по формуле:

$$\text{АРЧ} = \text{ретикулоциты (\%)} \times \text{количество эритроцитов в мм}^3$$

В норме абсолютное ретикулоцитарное число составляет  $25\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$ ; его увеличение более  $100 \times 10^9/\text{л}$  характерно для гемолитической анемии.

**Лейкоциты.** Изменения количества лейкоцитов встречаются при многих видах анемий. Наиболее частой причиной нейтрофильного лейкоцитоза является гемолитический криз. Гиперлейкоцитоз ( $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ ) в сочетании с анемией может наблюдаться при хронических лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях.

Анемия в сочетании с лейкопенией возможна при:

- первичном поражении костного мозга (острые лейкозы, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные заболевания,  $\text{B}_{12}$ -дефицитная анемия);
- гиперспленизме (цирроз печени, синдром Фелти);
- эндокринной патологии (диффузный токсический зоб);
- аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка).

Лейкопения нередко является одним из первых гематологических проявлений при апластической анемии. При солидных опухолях анемия может сочетаться как с лейкопенией, так и с лейкоцитозом.

**Тромбоциты.** Тромбоцитопения тяжелой степени ( $<10 \times 10^9/\text{л}$ ) часто встречается при апластической анемии, а также анемиях у больных с онкогематологическими заболеваниями (острые лейкозы, волосатоклеточный лейкоз, агрессивные неходжкинские лимфомы). Менее выраженная тромбоцитопе-

ния может выявляться при  $V_{12}$ -дефицитной анемии, анемиях на фоне диффузных болезней соединительной ткани (при этой группе заболеваний нередко наблюдается и тромбоцитоз), заболеваниях печени, метастазах злокачественных опухолей в костном мозге.

Микроскопический подсчет тромбоцитов в настоящее время не может считаться надежным методом. Оптимальным является автоматическое определение количества тромбоцитов на гематологических анализаторах, поскольку они позволяют определить ряд существенных диагностических показателей.

**Средний объем тромбоцитов (MPV – Mean Platelet Volum)** в норме варьирует от 7,4 до 10,4 фл и имеет тенденцию к увеличению с возрастом: 8,5–9 фл. У детей младше 5 лет до 9,5–10,4 фл у детей старше 70 лет. «Молодые тромбоциты» имеют больший объем, поэтому при ускорении тромбопоэза средний объем тромбоцитов возрастает.

Увеличение MPV наблюдается при аутоиммунной тромбоцитопении, гипертиреозе, сахарном диабете, алкоголизме, миелопролиферативных заболеваниях, а уменьшение после спленэктомии и при синдроме Вискотта-Олдрича.

**Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW – Platelet Distribution Widht)** или коэффициент анизоцитоза тромбоцитов. Измеряется в процентах и количественно отражает гетерогенность популяции этих клеток (степень анизоцитоза тромбоцитов). В норме этот показатель составляет 10–20%.

**Тромбокрит (PCT – Platelet Crit)** – параметер, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами и аналогичен гематокриту и выражается в процентах. В норме тромбокрит составляет 0,15–0,40%.

Возможные варианты тромбоцитарных нарушений представлены в таблице 3.6. Ускорение СОЭ закономерно наблюдается при анемиях, причем имеется четкая корреляция между содержанием эритроцитов и величиной СОЭ. При количестве эритроцитов менее  $1,0 \times 10^{12}$  /л СОЭ может достигать 80–90 мм/час.



Таблица 3.6.

*Морфологическая классификация тромбоцитарных нарушений*

MPV	Снижение числа тромбоцитов	Нормальное число тромбоцитов	Повышенное число тромбоцитов
Низкий	Апластическая анемия Мегалобластная анемия Химиотерапия	—	—
Нормальный	—	Норма Коронарный атеросклероз Сахарный диабет	Реактивный тромбоцитоз
Высокий	Иммунная тромбоцитопения Инфаркт миокарда Системна красная волчанка	Гетерозигонная талассемия Железодефицитная анемия	Хронический миелолейкоз Спленэктомия Серповидно-клеточная анемия
Очень высокий	Болезнь Бернарда-Сулье Иммунная тромбоцитопения	—	—

Морфологическое исследование эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и подсчет лейкоцитарной формулы производят в окрашенных мазках крови. Полноценная качественная оценка эритроцитов имеет большое диагностическое значение. При этом необходимо определять размеры и форму эритроцитов, их окраску, наличие и степень анизоцитоза и пойкилоцитоза, а также наличие патологических форм эритроцитов и включений в них.

При отсутствии автоматического анализатора для определения размеров эритроцитов необходимо измерение их среднего диаметра и построение кривой Прайс-Джонса (гистограмма распределения по диаметру). Диаметр нормальных

эритроцитов в мазке равен 7–8 микрон (мкм), а средний диаметр 7,55 мкм. Эритроциты размером  $>8$  мкм называются макроцитами (большие эритроциты с сохраненным просветлением в центре),  $>12$  мкм – мегалоциты (гигантские эритроциты без просветления в центре). Эритроциты диаметром менее 6,5 мкм называются микроцитами, менее 2–3 мкм – шизоцитами.

**Микроцитоз** – характерен для наследственного микросфероцитоза, железодефицитной анемии, талассемии.

**Макроцитоз** – выявляется при макроцитарной анемии ( $B_{12}$ -дефицитной, фолиево-дефицитной анемиях, заболевании печени, анемии при злокачественных новообразованиях).

**Шизоциты** встречаются при васкулитах, гломерулонефрите, маршевой гемоглинурии, микроангиопатической гемолитической анемии, гемоглинопатиях, миелодиспластическом синдроме, ДВС-синдроме.

**Анизоцитоз** – увеличение количества эритроцитов разного размера в мазке крови. Это ранний признак, который наблюдается уже при анемии легкой степени. При просмотре мазка крови врач визуально оценивает выраженность анизоцитоза, который имеет три степени, обозначаемые по системе СИ арабскими цифрами: 1, 2 и 3.

С помощью автоматических анализаторов можно определять ширину распределения эритроцитов по объему – показатель, который значительно точнее характеризует гетерогенность эритроцитов (степень анизоцитоза).

**Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW – Red cell Distribution Width)** автоматическими анализаторами вычисляется по коэффициенту эритроцитометрической кривой и выражается в процентах. У здоровых людей RDW колеблется от 11,5% до 14,5%. Показатель RDW характеризует неоднородный размер эритроцитов значительно точнее, чем это можно сделать при визуальной оценке мазка крови, измерении среднего диаметра эритроцитов и построении эритроцитометриче-

ской кривой Прайс-Джонса (при высыхании эритроцитов их диаметр увеличивается на 10–20%, в толстых мазках он меньше, чем в тонких).

Оценка RDW дает ценную информацию для дифференциальной диагностики анемий. Дело в том, что в ряде ситуаций интерпретация величины MCV вызывает затруднения. Например, при микросфероцитарной гемолитической анемии происходит резкое уменьшение диаметра клетки, в то время как средний корпускулярный объем остается в пределах нормы. При выраженном анизоцитозе эритроцитов MCV, характеризующий средний объем всей клеточной популяции, также нормален. Совместный учет MCV и RDW позволяет точнее проводить дифференциальный диагноз (таблица 3.7).

**Пойкилоцитоз** – увеличение количества эритроцитов различной формы в мазке крови. Эритроциты при пойкилоцитозе могут быть овальными, грушевидными, звездчатыми, зазубренными и др. Выделяют три степени пойкилоцитоза, которые, как и анизоцитоз, обозначаются цифрами 1, 2 и 3.

Таблица 3.7.

*Показатели RDW и MCV при анемиях различного генеза*

Показатели	RDW нормальный	RDW высокий
MCV низкий	Гемотрансфузия Химиотерапия Злокачественные опухоли Геморрагии	Дефицит железа $\beta$ -талассемия Гемоглобин Н
MCV нормальный	Норма Хронические заболевания	Гемотрансфузия Начальный этап железо- и $B_{12}$ -дефицитной анемии Сидеробластная анемия
MCV высокий	Апластическая анемия Заболевания печени	Фолиеводефицитная анемия $B_{12}$ -дефицитная анемия Гемолитическая анемия Химиотерапия

Анизо- и пойкилоцитоз – неспецифические признаки анемии, косвенно свидетельствующие о ее тяжести (прежде всего – пойкилоцитоз).

Некоторые формы эритроцитов (микросфероциты, стоматоциты, овалоциты, серповидные клетки) имеют диагностическое значение, другие неспецифичны и появляются при различных патологических состояниях (мишеневидные эритроциты, акантоциты, шизоциты, дакриоциты, эхиноциты).

**Окраска эритроцитов.** Эритроциты здоровых людей являются нормохромными (имеют равномерную окраску и небольшое просветление в центре). Гипохромия – увеличение центральной неокрашенной части эритроцита. Усиленная окраска эритроцитов (гиперхромия) обусловлена увеличением объема эритроцитов и обычно сочетается с макроцитозом и мегалоцитозом. Более интенсивно окрашиваются микросфероциты.

Эритроциты окрашиваются кислыми красками, но могут окрашиваться и основными, приобретая различные оттенки серовато-сиреневого, серовато-фиолетового или серовато-голубого цвета. Такие эритроциты называются полихроматофильными. Полихроматофилия – показатель усиленной регенерации костного мозга и наблюдается при гемолитических и постгеморрагических анемиях.

**Нормоциты** – ядросодержащие эритроциты (синоним: эритрокариоциты, прежний термин – нормобласты). Нормоциты в значительном количестве встречаются при гемолитических анемиях (прежде всего при гемолитическом кризе) и остром эритромиелозе. Умеренный нормоцитоз встречается при постгеморрагических анемиях, сублейкемическом миелозе и метастазах злокачественных опухолей в костном мозге. Единичные нормоциты иногда встречаются при  $V_{12}$ -дефицитной анемии и миелодиспластических синдромах.

**Внутриэритроцитарные включения** могут быть ядерного и цитоплазматического происхождения. К первым относятся тельца Жолли (круглые включения сине-фиолетового или

вишнево-красного цвета диаметром 1–2 мкм), кольца Кебота (остатки ядерной оболочки в форме тонких колец, «восьмерки» или эллипса, окрашенные в красный цвет) и пылинки Вейденрейха (мелкая азурофильная, иногда голубая зернистость, обычно обнаруживающаяся в мегалоцитах). Ядерные включения свидетельствуют о неэффективном эритропоэзе и часто встречаются при  $V_{12}$ -дефицитных и гемолитических анемиях. Эритроциты с тельцами Жолли выявляются также после спленэктомии и при миелопролиферативных заболеваниях.

Базофильная пунктация в эритроцитах (точечная зернистость темно-синего цвета различной величины) относится к внутриэритроцитарным включениям цитоплазматического происхождения и наблюдается при талассемиях, мегалобластных анемиях, миелодиспластических синдромах.

**Лейкоцитарная формула** имеет большое значение для диагностики онкогематологических заболеваний (выявление бластных клеток при остром лейкозе, абсолютного лимфоцитоза при хроническом лимфолейкозе и т.д.).

При анемиях, не связанных с гемобластомами, может выявляться сдвиг лейкоцитарной формулы влево или вправо.

Сдвиг лейкоцитарной формулы влево – увеличение количества незрелых нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов). Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо – появление в крови гиперсегментированных сегментоядерных нейтрофилов (5–6 сегментов, редко больше) увеличенных размеров.

Сдвиг лейкоцитарной формулы влево наиболее часто встречается при гемолитическом кризе, особенно на фоне лечения глюкокортикостероидами. Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо характерен для мегалобластных анемий, реже встречается при миелодиспластических синдромах.

### ***Исследование уровня сывороточного железа***

Исследование содержания сывороточного железа, общих и ненасыщенных трансферринов, уровня сывороточного трансферрина позволяет диагностировать наиболее часто встречающуюся железодефицитную анемию, а также провести дифференциальный диагноз с другими видами анемий ( $B_{12}$ -дефицитной, гемолитической, апластической), в том числе при гипохромных анемиях, не сопровождающихся дефицитом железа (талассемия, анемия хронических заболеваний). Наиболее точным критерием дефицита железа является снижение уровня ферритина. Лабораторные показатели нормального обмена железа представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

*Лабораторные показатели нормального обмена железа*

<b>Показатель</b>	<b>Пол</b>	<b>Норма</b>
Сывороточное железо	Мужчины	0,5–1,7 мг/л (11,6–31,3 ммоль/л)
	Женщины	0,4–1,6 мг/л (9–30,4 мкмоль/л)
Общие трансферрины	–	2,6–5,0 г/л (46–90 ммоль/л)
Насыщение трансферрина железом	–	15–45%
Ненасыщенные трансферрины	–	2–4 мг/л (23–45 мкмоль/л)
Ферритин сыворотки крови	Мужчины	15–200 мкг/л
	Женщины	12–120 мкг/л

### ***Цитологическое исследование костного мозга (миелограмма)***

Цитологическое исследование аспирата костного мозга позволяет оценить его регенераторные возможности (при адекватной реакции выявляется снижение лейкоэритробла-

стического соотношения за счет увеличения количества клеток эритроидного ряда), провести дифференциальный диагноз, а в ряде случаев — поставить окончательный диагноз (при  $V_{12}$ -дефицитной анемии, вторичной анемии у больных лейкозами, миелодиспластическими синдромами). Проведение стеральнойной пункции показано при всех анемиях (за исключением случаев типичной железодефицитной анемии, подтвержденной снижением уровня сывороточного железа и повышением трансферринов и/или снижением трансферрина).

**Миелокарициты (ядросодержащие клетки костного мозга)** составляют  $50-150 \times 10^9$ /л. Количество миелокарицитов дает представление о клеточности костного мозга. Значительное повышение клеточности костного мозга встречается при острых и хронических лейкозах, умеренное — после кровопотери, при гемолитических и  $V_{12}$ -дефицитной анемиях. Уменьшение клеточности отмечается при врожденной и приобретенной апластической анемии, анемии на фоне миелодиспластических синдромов, метастазов солидных опухолей в костном мозге, сублейкемического миелоза, волосатоклеточного лейкоза, а также при технической погрешности при проведении стеральнойной пункции (разведение аспирата периферической кровью).

**Мегакарициты.** Нормальное количество мегакарицитов составляет  $0,05-0,1 \times 10^6$ /л. Кроме того, врач-лаборант должен определить количество мегакарицитов в окрашенных мазках в 250 полях зрения под малым увеличением и при подсчете миелограммы в процентах.

Резкое увеличение количества мегакарицитов в костном мозге является ранним симптомом миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, сублейкемический миелоз). Мегакарицитоз характерен для иммунных тромбоцитопений, может наблюдаться после кровопотери, при злокачественных новообразованиях, циррозе печени с синдромом гиперспленизма.

Уменьшение числа мегакариоцитов характерно для апластической анемии, острых лейкозов, хронических лейкозов в терминальной стадии, неходжкинских лимфом с поражением костного мозга, метастазов злокачественных опухолей в костном мозге, а также для разведения аспирата периферической кровью (в результате технических погрешностей при выполнении стерильной пункции).

**Ретикулоциты.** Нормальное количество ретикулоцитов в костном мозге составляет 20–30%. Увеличение их уровня наблюдается при гемолитических и постгеморрагических анемиях, а также на фоне лечения витамином В<sub>12</sub>.

Морфологический анализ клеток костного мозга (подсчет миелограммы) врач-лаборант производит на основании анализа 500 клетках костного мозга. При анализе миелограммы оценивают клеточность костного мозга (нормоклеточный, гипоклеточный, гиперклеточный), дают качественную характеристику всех клеточных рядов с определением индексов созревания, лейкоэритробластического соотношения, характера эритропоэза (нормобластический, мегалобластический) и количества митозов. Отдельно оценивают мегакариопоэз (количество и функция мегакариоцитов).

Нормальные показатели миелограммы приведены в таблице 3.9.

Костномозговой индекс созревания нейтрофилов (КМИСН) определяется по формуле:

$$\text{КМИСН} = \frac{\text{промиелоциты} + \text{миелоциты} + \text{метамиелоциты}}{\text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные нейтрофилы}}$$

В норме костномозговой индекс созревания нейтрофилов равен 0,6–0,8.

Увеличение этого индекса при клеточном костном мозге свидетельствует о задержке созревания нейтрофилов, при ги-



Таблица 3.9.

*Нормальные показатели миелограммы*

Показатели миелограммы	Среднее значение (%)	Пределы колебаний (%)
Ретикулярные клетки	0,9	0,1–1,6
Недифференцированные бласты	0,6	0,1–1,1
Миелобласты	1,0	0,2–1,7
Промиелоциты	2,5	1,0–1,4
Миелоциты нейтрофильные	9,6	7,0–12,2
Палочкоядерные нейтрофилы	18,2	12,8–23,7
Сегментоядерные нейтрофилы	18,6	13,1–24,1
<b>Всего клеток нейтрофильного ряда</b>	<b>60,8</b>	<b>52,7–68,9</b>
Миелоциты эозинофильные	0,1	0–0,2
Метамиелоциты эозинофильные	0,2	0,1–0,4
<b>Всего клеток эозинофильного ряда</b>	<b>3,2</b>	<b>0,5–5,8</b>
Миелоциты базофильные	0,1	0–0,3
Базофилы	0,1	0–0,3
<b>Всего клеток базофильного ряда</b>	<b>0,2</b>	<b>0–0,3</b>
Лимфобласты	0,1	0–0,2
Пролимфоциты	0,1	0–0,2
Лимфоциты	8,8	4,3–13,3
<b>Всего клеток лимфоидного ряда</b>	<b>9,0</b>	<b>4,3–13,7</b>
Монобласты	0,1	0–0,2
Моноциты	1,9	0,7–3,1
Плазмобласты	0,1	0–0,2
Проплазмоциты	0,1	0,1–0,2
Плазматические клетки	0,9	0,1–1,8
Эритробласты	0,6	0,2–1,1
Нормобласты базофильные	3,6	1,4–5,8
Нормобласты полихроматофильные	12,9	8,9–16,9
Нормобласты оксифильные	3,2	0,8–5,6
<b>Всего клеток эритроидного ряда</b>	<b>20,5</b>	<b>14,5–26,5</b>
<b>Мегакариоциты</b>	<b>0,4</b>	<b>0,2–0,6</b>

поклеточном — о повышенном выходе зрелых клеток из костного мозга и истощении гранулоцитарного резерва. Уменьшение индекса созревания нейтрофилов на фоне клеточного костного мозга говорит о задержке элиминации гранулоцитов, при гипоклеточном пунктате — чаще всего о примеси периферической крови.

Индекс созревания эритроидных клеток (ИСЭК) определяется по формуле: (полихроматофильные + оксифильные нормоциты):

$$\text{ИСЭК} = \frac{\text{полихроматофильные} + \text{оксифильные нормоциты}}{\text{эритробласты} + \text{базофильные} + \text{полихроматофильные} + \text{оксифильные нормоциты}}$$

В норме индекс созревания эритроидных клеток равен 0,8–0,9. Уменьшение этого индекса свидетельствует о задержке гемоглобинизации и/или преобладании базофильных нормоцитов.

Отношение количества элементов лейкопоза к числу ядерных элементов эритропоза (лейкоэритробластическое соотношение - ЛЭС) определяется по формуле:

$$\text{ЛЭС} = \frac{\text{гранулоциты}}{\text{ядросодержащие клетки эритроидного ряда}}$$

В норме этот показатель составляет 3–4:1. Резкое увеличение количества костномозговых элементов с увеличением лейкоэритробластического соотношения свидетельствует о гиперплазии миелоидных элементов, что характерно прежде всего для хронического миелолейкоза. При гиперплазии эритроидного ростка, отмечающейся при анемиях, это соотношение уменьшается, достигая величины 2:1, 1:1 и менее. Наиболее выраженное уменьшение данного индекса наблюдается при гемолитических анемиях.

Количество митозов в норме составляет 3,5 на 1000 для клеток гранулоцитарного ряда и 5 на 1000 — для клеток эритроидного ряда.

Для верификации характера анемии и проведения дифференциального диагноза по показаниям проводятся и другие лабораторные и инструментальные исследования (определение осмотической стойкости эритроцитов, длительности их жизни, исследование уровня ряда ферментов в эритроцитах, антиэритроцитарных антител, трепанобиопсия, биопсия лимфатического узла, рентгенологические, ультразвуковые исследования, компьютерная томография и т.д.), которые будут представлены в разделах, посвященных отдельным видам анемий.

### ***Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия)***

В случаях когда данные миелограммы и дополнительные методы исследования крови не дают информации о состоянии кроветворения больным показано проведение трепанобиопсии (рисунок 3.5).

При наличии анемии трепанобиопсия проводится для диагностики:

- апластической анемии;
- сублейкемического миелоза (миелофиброза);
- поражения костного мозга при солидных опухолях и лимфомах.

Трепанобиопсия проводится с помощью игл (трепанов) Jamshidi. Биопсию проводят под местной анестезией из задне-верхнего бугра правой или левой подвздошной костей. Размеры биоптата должны позволить получить гистологические срезы площадью не менее 40 мм<sup>2</sup> (2×20 или 3×15 мм). Для гистологического заключения необходим просмотр не менее 5

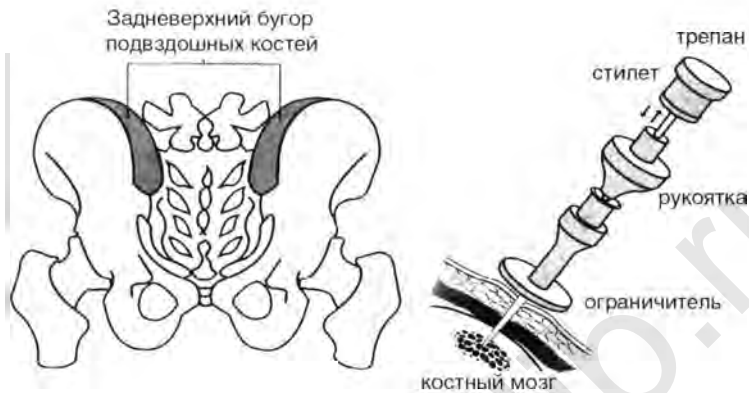


Рис. 3.5. Схема проведения трепанобиопсии.

неповрежденных костномозговых ячеек. Результаты гистологического исследования костного мозга (трепанобиоптата) характеризуют качественное, количественное состояние и соотношение клеток костного мозга, а также его стромы:

- клеточность;
- соотношение миелоидного и эритроидного ростков;
- созревание клеток миелоидного ряда;
- созревание клеток эритроидного ряда;
- состояние мегакариоцитарного ростка;
- состояние эозинофильных гранулоцитов и наличие тучных клеток;
- стромальные реакции (гранулемы, фиброз, некроз, отек, жировое перерождение);
- наличие и количество гемосидерина;
- сосудистые нарушения (амилоидоз и др.);
- наличие метастазов;
- изменение костной ткани (остеопороз, болезнь Педжета).

Объем кроветворной (миелоидной ткани) зависит от возраста. Так в молодом и среднем возрасте ее объем составляет  $2/3$ , а в пожилом  $1/3$ .

Таким образом, с учетом клинический, лабораторных и инструментальных данных диагностика анемии может быть представлен в виде следующего алгоритма (рисунок 3.6, приложение).

### *Резюме*

1. Основным лабораторным тестом для диагностики анемии и составления плана обследования является развернутый общеклинический анализ крови с обязательным определением количества ретикулоцитов, тромбоцитов и качественной оценкой мазка периферической крови.
2. При всех видах анемий (кроме апластической) выделяют три степени тяжести: легкую – уровень гемоглобина выше 90 г/л; средней степени – гемоглобин в пределах 90–70 г/л; тяжелую – уровень гемоглобина менее 70 г/л.
3. Важнейшее значение для дифференциальной диагностики анемий и определения плана дальнейшего обследования имеет определение цветового показателя и эритроцитарных индексов.
4. Исследование уровня сывороточного железа, трансферринов и ферритина дает возможность выявить железодефицитную анемию и провести дифференциальный диагноз с другими видами анемий.
5. При всех видах анемий (кроме железодефицитной, подтвержденной снижением уровня сывороточного железа и повышением трансферринов) показано проведение стеральной пункции, которая позволяет провести дифференциальный диагноз, а в ряде случаев – поставить окончательный диагноз (при  $V_{12}$ -дефицитной анемии, вторичной анемии у больных лейкозами, миелодиспластическими синдромами).

## Глава IV.

# Железодефицитные анемии

Железодефицитные анемии – группа анемий, связанных с нарушением синтеза гемоглобина в результате снижения уровня железа в организме.

Первое описание хлороза, одной из форм железодефицитной анемии, было сделано в 1554 году Johannes Lange. Хлороз, который автор назвал «болезнью девственников» (*De morbo virgineo*), возникал у девушек в возрасте 14–17 лет и характеризовался резкой бледностью с зеленоватым оттенком кожи, одышкой, сердцебиениями, нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (извращения вкуса, снижение аппетита, боли в животе, метеоризм, запоры). Таким образом, хлороз проявлялся большинством классических клинических признаков железодефицитной анемии.

Впервые препараты железа для лечения хлороза применил Sydenham в начале XVIII века. В начале 1830-х годов у больных хлорозом были выявлены анемия, гипохромия эритроцитов и снижение уровня железа в сыворотке крови, что позволило

расценить хлороз как заболевание крови. Тогда же отмечен положительный клинический и гематологический эффект лечения хлороза сульфатом железа. Позднее были верифицированы и другие формы железodefицитных анемий.

Железodefицитные анемии – наиболее частая форма анемий. В странах Европы и Северной Америки железodefицитными анемиями страдают 10–20% женщин детородного возраста, в Африке, Латинской Америке и Азии – 50–60%. Еще чаще наблюдается дефицит железа: в развитых странах – у 40–50% детей, беременных и женщин детородного возраста, в странах третьего мира – от 60 до 99% (Индия). Очень часто железodefицитная анемия наблюдается у грудных детей. Это обусловлено тем, что при неправильном вскармливании (питание с низким содержанием железа) через 5–6 месяцев у ребенка истощается полученный от матери во внутриутробном периоде запас железа, что приводит к развитию дефицита железа, а затем и к анемии.

Вероятность развития железodefицитной анемии у женщин, имеющих обильные менструации (более 300 мл крови, что наблюдается при необходимости использования более 10 тампонов/прокладок в течение менструации), достигает 80%.

Суммарная потеря железа у женщины при рождении одного ребенка составляет 1200–1400 мг (формирование плода, транспорт в плаценту, потеря во время родов, лактация). Для восполнения запасов железа требуется не менее 1,5 года. Поэтому у женщин, имевших более трех родов, дефицит железа практически неизбежен. У женщин в менопаузе частота железodefицитных анемий такая же, как у мужчин (3–4%).

### *Обмен железа в организме*

Общие запасы железа у человека составляют 3–4 грамма. У взрослого мужчины содержание железа составляет 50 мг/кг

массы тела, женщины – 35 мг/кг. Это связано с высокой частотой дефицита железа у женщин. Распределение железа в организме представлено в таблице 4.1.

В норме в организме поддерживается баланс между расходом железа и его поступлением с пищей. Содержание железа в пище в экономически развитых странах составляет 10–30 мг в сутки, из которых абсорбируется от 5 до 10%. Потеря железа у мужчин и неменструирующих женщин происходит преимущественно с эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта и составляет около 1 мг в сутки. Во время менструации дополнительно теряется 0,006 мг/кг в сутки, у 10% женщин – более 0,025 мг/кг в сутки. Во время беременности потеря (расход) железа увеличивается в 3 раза.

**Всасывание железа.** Поступившее с пищей железо абсорбируется преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки, в других участках кишечника способность к всасыванию железа существенно меньше. Железо в организм может поступать в связи с гемом или в виде ионов.

Таблица 4.1.

*Среднее содержание железа в организме*

Компонент	Общее содержание (г)	Содержание железа (г)	% общего уровня железа
<b>Компоненты гема:</b>			
Гемоглобин крови	800	2,7	66,6
Миоглобин	40	0,15	3,3
Цитохром С	0,8	0,003	0,08
Каталаза	5,0	0,005	0,1
<b>Негемовые компоненты:</b>			
Трансферрин	7,5	0,003	0,07
Ферритин	3,0	0,7–1,5	–
Общие запасы железа	–	1,2–1,5	30,0
Общее содержание железа	–	4,0	100



Источником гемового железа являются гемоглобин, миоглобин и другие содержащие гем белки животного происхождения. Под действием желудочного сока гем теряет связь с апопротеином, после чего железо окисляется в трехвалентное, формируя гемин. Эта молекула поступает в клетки слизистой оболочки. Негемовое железо перед абсорбцией должно конвертироваться в двухвалентное железо.

Абсорбция гемового железа, на долю которого приходится всего 10–15%, не зависит от характера диеты. На всасывание негемового железа существенное влияние оказывают аскорбиновая кислота, мясная и рыбная пища. Аскорбиновая кислота способствует восстановлению трехвалентного железа в двухвалентное, которое хорошо всасывается. Мясо (говядина, баранина, свинина, курица) и рыба увеличивают абсорбцию негемового железа, вероятно, в связи с образованием его растворимых комплексов. Большинство белков растительного происхождения не оказывают такого эффекта, а ряд продуктов ингибирует абсорбцию негемового железа (белок яиц, коровье молоко, бобовые, чай, кофе). Желудочный сок способствует всасыванию трехвалентного железа, поэтому при ахилическом гастрите и после гастрэктомии часто развивается железodefицитная анемия.

При высокой концентрации железа оно пассивно диффундирует через слизистую оболочку. При обычной диете концентрация железа в пище незначительна, и для его всасывания необходимы специальные механизмы абсорбции, включающие:

- поглощение железа клетками слизистой оболочки;
- транспорт железа в клетку и поступление через lamina propria в плазму.

Поглощение железа осуществляется с помощью специальных рецепторов и трансмембранных протеинов (интегринов). Поступившее в клетки слизистой оболочки железо связывается со специальным белком (мобилферином) и большей частью через несколько часов поступает в кровь. Оставшееся в клетке

железо становится частью пула ферритина слизистой оболочки. Поступивший в клетку гем расщепляется энзимами, после чего освободившееся железо поступает в плазму вышеописанным путем.

Количество поступающего в кровь железа зависит от его общего содержания в организме и регулируется специальными механизмами. Основное значение имеют общие запасы железа и состояние эритропоэза в костном мозге: абсорбция железа увеличивается при истощении его запасов и увеличении количества пролиферирующих эритроидных клеток в костном мозге, уменьшается — при избытке железа и снижении активности эритропоэза. В зависимости от потребности в железе изменяется степень его абсорбции клетками слизистой оболочки тонкой кишки.

Основное физиологическое значение железа заключается в синтезе гемоглобина. Поступившее в плазму железо связывается с трансферрином. Одна молекула трансферрина присоединяет два атома железа. Концентрация трансферрина в плазме составляет около 2,5 г/л. Для клинических целей используются термины «общая железосвязывающая способность» (общие трансферрины) и «насыщенные трансферрины» (трансферрины, переносящие железо) и «ненасыщенные трансферрины» (трансферрины, не связанные с железом).

Трансферрин передает железо эритроидным клеткам костного мозга, связываясь с трансферриновыми рецепторами. Наибольшее количество рецепторов содержится на поверхности полихроматофильных нормоцитов. После связывания со специфическими рецепторами комплекс трансферрин-железо с помощью эндоцитоза поступает в клетку, где 80–90% освободившегося под влиянием ферментов железа участвует в синтезе гема. Оставшееся железо становится компонентом ферритина, в котором содержится основной запас железа в организме. Другим железосодержащим белком запасов является гемосидерин (дериват ферритина). Распавшиеся «старые» эритроци-

ты фагоцитируются макрофагами (преимущественно в печени и селезенке), после чего освободившееся железо практически полностью реутилизируется для синтеза гемоглобина молодыми эритроидными клетками костного мозга. Таким образом, в физиологических условиях в организме существует замкнутый цикл железа, позволяющий свести к минимуму его потери (рисунк 4.1).

### *Этиология и патогенез*

Железодефицитная анемия развивается в результате длительно существующего отрицательного баланса железа, когда расход железа превышает его поступление с пищей. Основные причины развития дефицита железа представлены в таблице 4.2.

Железодефицитная анемия может иметь мультифакторную природу. Наиболее часто встречается сочетание пищевого дефицита и менструальных кровопотерь.

Пищевой дефицит железа характерен, прежде всего, для развивающихся стран и бедных слоев населения. Необходимо иметь в виду, что железо, которое содержится в пищевых продуктах, обладает различной биодоступностью.

Железо, входящее в состав гема, хорошо всасывается из мяса и рыбы. Абсорбция гема и двухвалентного железа происходит в проксимальных отделах тощей кишки. Состав пищи и кислотность желудочного сока не оказывают влияние на всасывание гема.

Другие формы железа должны конвертироваться в двухвалентное железо, причем данный процесс зависит от кислотности желудочного сока. В этой связи состав пищи оказывает существенное влияние на всасывание железа.

Более полному всасыванию способствуют животная пища, аскорбиновая кислота (окисляет трехвалентное железо в более

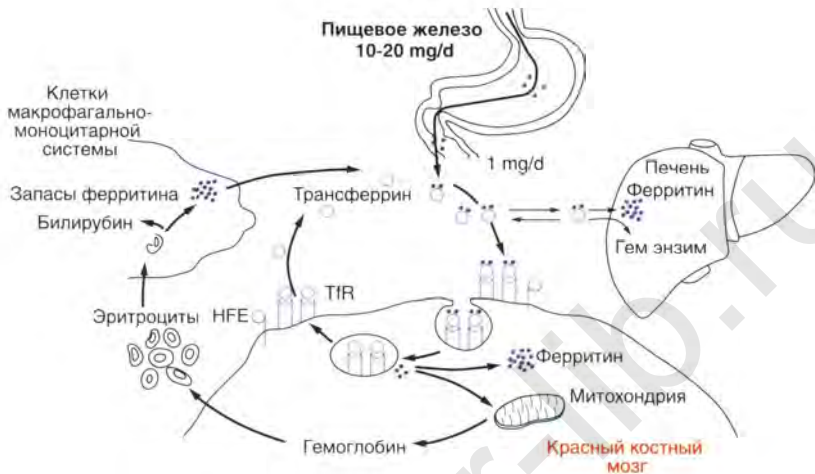


Рис. 4.1. Механизм транспорта железа в организме.

(HFE- гемохроматоз протеин; TfR – трансферринрецептор комплекс).

Таблица 4.2.

Этиологические факторы дефицита железа

Снижение запасов железа	Железодефицитный эритропоэз	Железодефицитная анемия
Снижение поступления с пищей	Меноррагии	Хроническая кровопотеря
Быстрый рост организма (дети и подростки)	Беременность	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
Нормальные месячные	Острое кровотечение	Опухоли толстой кишки
Длительное кровотечение	Мальабсорбция (гастрэктомия, энтерит)	Дивертикулит
	Воспаление (острые инфекции, хроническое воспаление)	Ангиодисплазия
	Кровопускание при истинной полицитемии	Внутрисосудистый гемолиз
		Тяжелая мальабсорбция

растворимое двухвалентное), двухвалентное железо, дефицит железа, интенсификация эритропоэза (например, после кровопотери).

Абсорбция железа снижается при уменьшении количества животной пищи (вегетарианство), увеличении содержания трехвалентного железа, употреблении чая, кофе, молока, приеме щелочных растворов, фосфатов, увеличении запасов железа в организме, редукции эритропоэза, острых и хронических инфекциях, гемохроматозе. С возрастом всасывание неорганического железа снижается, что обусловлено уменьшением продукции соляной кислоты и атрофией слизистой оболочки желудка; всасывание гемового железа и растворимых солей двухвалентного железа при старении не изменяется.

Снижение абсорбции железа. Гистаминрезистентная ахлоргидрия часто отмечается у больных железodefицитной анемией, однако это может быть как причиной, так и следствием дефицита железа. Соляная кислота способствует всасыванию трехвалентного железа, но практически не влияет на всасывание гема и двухвалентного железа. Нарушение всасывания железа развивается более чем у 50% больных, перенесших гастрэктомию, резекцию желудка или гастроеюностомию.

Причинами малабсорбции в этих случаях являются:

- прекращение секреции соляной кислоты;
- потеря резервуарной функции желудка (его содержимое поступает в тонкую кишку, минуя проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, где всасывание железа максимально).

**Хронические кровопотери** — наиболее частый этиологический фактор железodefицитных анемий. Причиной кровопотери у женщин детородного возраста обычно являются меноррагии, у мужчин — кровотечения из желудочно-кишечного тракта. У здоровых женщин кровопотеря во время менструации составляет 40–50 мл. При постоянных менструальных кровопотерях более 80 мл крови запасы железа постепенно истощаются, что

в конечном итоге приводит к развитию анемии. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта — наиболее распространенная причина железодефицитной анемии у взрослых мужчин и вторая по частоте у женщин.

Следует помнить, что хроническая кровопотеря из желудочно-кишечного тракта может протекать латентно и незаметно приводить к анемии. Так, при геморрое с ежедневной потерей 5–10 мл крови железодефицитная анемия развивается уже через несколько недель.

**Донорство.** Одна доза крови, взятая у донора, содержит около 250 мг железа. При регулярной сдаче крови (5 раз в течение года) снижение запасов железа отмечается у 10% мужчин и 40% женщин. В этой связи все доноры крови должны профилактически принимать препараты железа.

**Альвеолярные кровотечения** — редкая, но заслуживающая внимания причина железодефицитной анемии. Альвеолярные геморрагии могут развиваться при изолированном легочном сидерозе и синдроме Гудпасчера. В обоих случаях у больных часто возникают ретикулоцитоз и гипербилирубинемия, что может приводить к ошибочному диагнозу гемолитической анемии.

**Геморрагические заболевания** (нарушения тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, врожденная геморрагическая телеангиэктазия), сопровождающиеся повторными кровотечениями, нередко являются причиной железодефицитной анемии.

**Гемодиализ** при хронических заболеваниях почек в 50% случаев приводит к развитию железодефицитной анемии. Это обусловлено тем, что на фоне хронического гемодиализа организм пациента теряет около 2 граммов железа в год. Другими причинами железодефицитной анемии при хронической почечной недостаточности являются пищевой дефицит железа (в связи с малобелковой диетой) и кровопотери из желудочно-кишечного тракта.

Повышенный расход железа наблюдается при ускоренном росте (детский и подростковый возраст), во время беременности и в период лактации. Необходимо иметь в виду, что у подростков, в том числе из обеспеченных семей, нередко имеется сопутствующий пищевой дефицит железа, обусловленный возрастными особенностями питания (так называемая «диета подростков» – чипсы и кола). У девушек расход железа еще более увеличивается на фоне первых менструальных кровоточек, что может приводить к классической клинической картине хлороза.

За время каждой беременности мать теряет в среднем 700 мг железа, в период лактации – от 0,5 до 1 мг железа в день. В этой связи во время беременности и кормления грудью необходим профилактический прием препаратов железа. Железодефицитная анемия является результатом длительного отрицательного баланса железа. Выделяют три стадии развития железодефицитной анемии (таблица 4.3).

Знание стадий развития хронической железодефицитной анемии позволяет проводить ее своевременную профилактику и лечение.

Таблица 4.3.

*Стадии развития дефицита железа*

Параметры	Норма	Прелатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Железодефицитная анемия
Железо в костном мозге	Норма	Снижено	Отсутствует	Отсутствует
Ферритин	Норма	Снижен	<12 мкг/л	<12 мкг/л
Трансферрины	Норма	Норма	<16%	<16%
Гемоглобин	Норма	Норма	Норма	Снижен
МСV	Норма	Норма	Норма	В норме или снижен

## ***Клиническая картина***

Железодефицитная анемия — не самостоятельная нозологическая форма, а синдром, который может развиваться при многих заболеваниях. В этой связи клинические проявления могут объясняться не только анемией, но и основным заболеванием. В большинстве случаев, однако, клиническая картина обусловлена собственно железодефицитной анемией.

В зависимости от лабораторных показателей выделяют три степени тяжести железодефицитной анемии: легкую — уровень гемоглобина выше 90 г/л, среднюю — гемоглобин от 70 до 90 г/л и тяжелую — 70 г/л.

Железодефицитные анемии чаще всего развиваются у женщин детородного возраста, детей и подростков (прежде всего девушек). У женщин заболевание впервые манифестирует во время первых менструаций или первой беременности. Для больных железодефицитными анемиями характерно наличие двух основных синдромов:

- анемического, который развивается при любой анемии и зависит от выраженности и скорости ее развития;
- сидеропенического, обусловленного снижением уровня железа в сыворотке крови.

Клиническая манифестация *анемического синдрома* включает раздражительность, общую слабость, повышенную утомляемость, одышку при привычной физической нагрузке, головокружения, головные боли, учащенное сердцебиение. При хронических железодефицитных анемиях легкой и средней степени корреляция между выраженностью клинической симптоматики и уровнем гемоглобина обычно отсутствует; в ряде случаев больные вообще не предъявляют жалоб, характерных для анемического синдрома.

***Сидеропенический синдром*** характеризуется изменениями эпителиальных тканей (ногтей, волос, кожи, языка, слизистой оболочки полости рта), извращениями вкуса (*pica chlorotica*) и



возникает значительно раньше других клинических проявлений анемии (рисунок 4.2).

При длительной железодефицитной анемии у 30% больных отмечаются изменения ногтей: они становятся ломкими, хрупкими, тонкими, постепенно уплощаются вплоть до развития койлонихии (вогнутые или «ложкообразные» ногти) (рисунок 4.3.).



**Рис. 4.2.** Изменения кожи и слизистых оболочек при железодефицитной анемии. А – язвенные дефекты в углах рта (ангулярный стоматит); Б – атрофия слизистой языка.



**Рис. 4.3.** «Ложкообразные ногти» – койлонихия.

Развитие койлонихии чаще отмечается у детей, страдающих железодефицитной анемией. Необходимо помнить, что койлонихия может быть связана с другими причинами (длительное воздействие горячей мыльной воды, грибковая инфекция). Так же характерны сухость кожи, повышенное выпадение волос. Нередко развивается ангулярный стоматит («заеды»), однако этот симптом менее специфичен, чем койлонихия, и может возникать также при дефиците пиридоксина и рибофлавина. У 30–50% больных развивается глоссит, наиболее частым симптомом которого является атрофия сосочков языка. При этом больные могут отмечать неприятные ощущения («ошпаренный» язык), возникающие спонтанно или при приеме пищи и жидкости.

Извращения вкуса (*pica chlorotica*) впервые были описаны еще Гиппократом и отмечаются по меньшей мере у 50% больных железодефицитной анемией, прежде всего женщин и подростков. *Pica chlorotica* проявляется императивным стремлением к употреблению в пищу мела, зубного порошка, глины, песка, льда, сырого мясного фарша; нередко отмечается пристрастие к запаху бензина, керосина, ацетона, мочи, выхлопных газов автомобиля. При успешном лечении железодефицитной анемии изменения со стороны эпителиальных тканей и *pica chlorotica* обычно купируются.

В ряде случаев у больных железодефицитной анемией, чаще у женщин, развивается сидеропеническая дисфагия (синдром Патерсона-Келли или Пламмера-Винсона), связанная с дистрофическими изменениями в слизистой оболочке пищевода. При сидеропенической дисфагии необходимо проводить дифференциальную диагностику с раком пищевода. У 10% пациентов рак пищевода развивается на фоне существовавшей ранее сидеропенической дисфагии.

Частым симптомом железодефицитной анемии является уменьшение мышечной силы, не соответствующее степени тяжести анемии, что обусловлено низким уровнем альфа-глицерофосфатдегидрогеназы.

У 20–30% больных железodefицитной анемией наблюдаются изменения нервной системы (парестезии, головные боли, нарушения терморегуляции, вазомоторные расстройства), у детей отмечаются изменения поведения (плаксивость, раздражительность), при длительно существующей тяжелой анемии возможно замедление умственного и физического развития.

При объективном обследовании отмечается характерная алебастровая (мраморная) бледность кожи, бледность склер и слизистых оболочек, проявления сидеропенического синдрома (глоссит, изменения со стороны ногтей, волос). При исследовании сердечно-сосудистой системы обычно выявляются тахикардия, ослабление I тона на верхушке сердца, систолический шум на верхушке и в проекции клапана легочной артерии, шум «волчка» на яремных венах. Периферические лимфатические узлы и селезенка не увеличены (у 10% больных может отмечаться незначительно выраженная спленомегалия определяемая при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости).

При хронических железodefицитных анемиях легкой или средней степени тяжести клиническая симптоматика часто отсутствует либо ограничивается умеренно выраженными проявлениями сидеропенического синдрома.

### ***Лабораторные и инструментальные данные***

***Клинический анализ крови.*** Для железodefицитной анемии характерно снижение уровня гемоглобина и гематокрита, в меньшей степени – эритроцитов. Отмечается снижение цветового показателя  $<0,8$ , МСН  $<24$  пг (гипохромная анемия) и МСV  $<75$  фл (микроцитарная анемия). Уровень МСНС снижается позднее, при длительном течении или тяжелой железodefи-

фицитной анемии. При оценке уровня гемоглобина и эритроцитарных индексов следует помнить, что:

- клиническая симптоматика анемии обычно развивается при снижении концентрации гемоглобина ниже 70–80 г/л;
- при сочетании железодефицитной и мегалобластной анемии гипохромия и микроцитоз могут отсутствовать.

Морфологическое исследование эритроцитов позволяет выявить гипохромию, анизоцитоз и пойкилоцитоз (рисунок 4.4), которые в значительной степени коррелируют с уровнем гемоглобина (рисунок 4.5). Значительно точнее степень анизоцитоза определяется на основании RDW (обычно  $>16\%$ ).

**Ретикулоциты** в пределах нормы или несколько повышены (после кровотечения любой локализации). Через несколько дней после начала лечения препаратами железа обычно развивается умеренный ретикулоцитоз (30–40%).

**Лейкоциты и лейкоцитарная формула** обычно не изменяются. Иногда выявляются умеренная лейкопения и нейтропения, исчезающие на фоне лечения препаратами железа. На фоне кровопо-

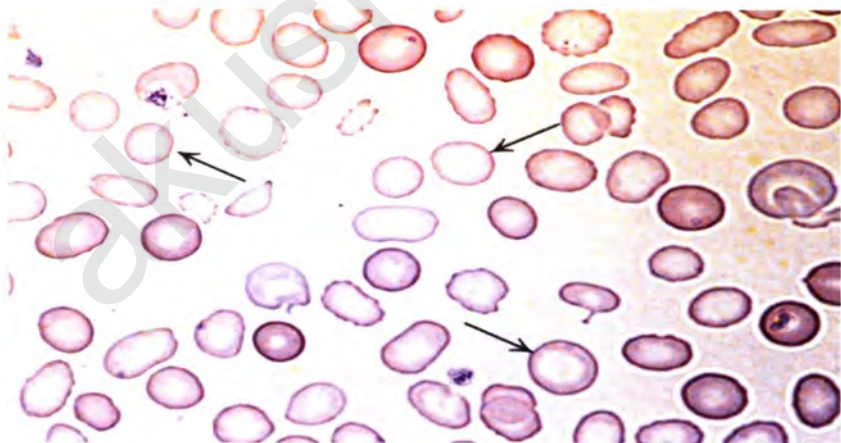


Рис. 4.4. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .  
Гипохромия эритроцитов при железодефицитной анемии.

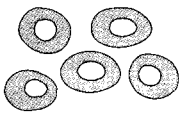
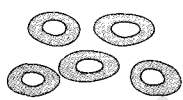


Гемоглобин g/dL	MCV / MCH (fL) (pg)	морфология эритроцитов	
норма ↓ 11	90 / 32		Нормоцитарные, нормохромные
↓ 9	80-90 / 30-32		Незначительный микроцитоз, нормо-гипохромия, +/- анизоцитоз
↓ 7	70-80 / 26-30		Микроцитоз, гипохромия, + анизоцитоз
↓ 5	< 70 / < 26		Микроцитоз, гипохромия, + анизоцитоз, пойкилоцитоз

Рис. 4.5. Зависимость морфологии эритроцитов от уровня гемоглобина при железодефицитной анемии.

тери возможен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. В ряде случаев отмечается гиперсегментация нейтрофилов, что требует исключить дефицит витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты.

**Тромбоциты** в пределах нормы, однако, после кровопотери может отмечаться незначительный тромбоцитоз.

**Биохимическое исследование** позволяет выявить снижение сывороточного железа, ферритина и насыщенных трансферринов (менее 16%), увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки (общие трансферрины) и уровня ненасыщенных трансферринов. Концентрация сывороточного ферритина наиболее точно коррелирует с величиной запасов

железа в организме: 1 мкг/л ферритина плазмы соответствует 10 мг железа запасов. Снижение уровня сывороточного ферритина ниже 12 мкг/л — наиболее точный диагностический признак дефицита железа (в том числе при отсутствии анемии).

**Миелограмма.** Исследование миелограммы при железодефицитных анемиях не относится к обязательным исследованиям. Показаниями для стеральной пункции являются резистентность к проводимой терапии препаратами железа, а также наличие лейкопении и/или тромбоцитопении. В миелограмме выявляется нормальное количество миелокариоцитов, умеренная гиперплазия эритроидного ростка, нормобластический тип кроветворения с признаками нарушения гемоглобинизации клеток эритроидного ряда (увеличение количества базофильных и полихроматофильных нормоцитов и уменьшение — оксифильных форм) (рисунок 4.6). В связи с истощением за-

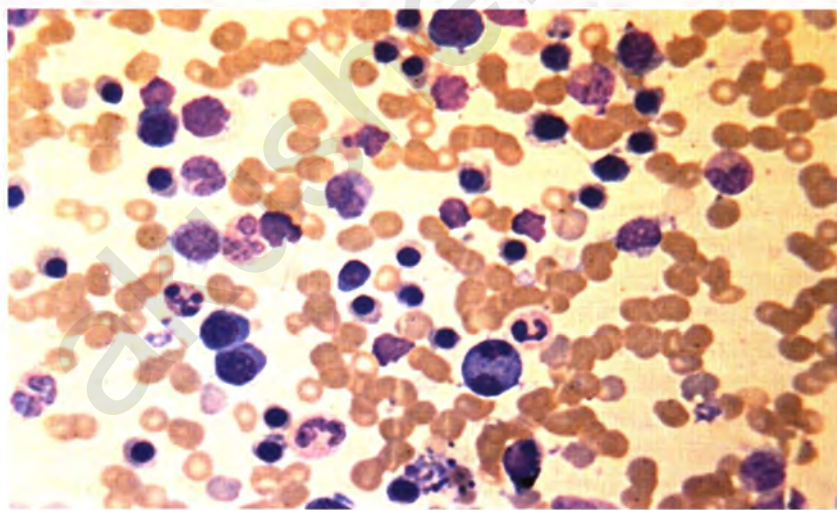


Рис. 4.6. Мазок костного мозга при железодефицитной анемии.  
Окраска по Романовскому,  $\times 400$ .

*Нормобластический костный мозг, расширение эритроидного ростка.*



пасов железа отмечается резкое снижение количества сидероцитов (циркулирующие эритроциты, содержащие гранулы железа) и сидеробластов (ядросодержащие клетки эритроидного ряда, содержащие гранулы железа) вплоть до полного их отсутствия.

**Инструментальные исследования** необходимы для уточнения причины железодефицитной анемии. С этой целью по показаниям проводятся исследование кала на скрытую кровь, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной полости, фиброгастроскопия, ректороманоскопия, ирригоскопия, фиброколоноскопия, внутривенная урография и другие исследования. Для уточнения причины железодефицитной анемии показаны консультации специалистов (прежде всего гинеколога).

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

В большинстве случаев диагностика железодефицитной анемии не вызывает затруднений. Для этого достаточно клинических данных (наличие вероятного источника кровопотери и сидеропенического синдрома), исследования периферической крови с определением цветового показателя и/или эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC), уровня сывороточного железа, а также общих и ненасыщенных трансферринов и/или ферритина.

При обследовании больного железодефицитной анемией сложностей в дифференциальной диагностике с нормохромными нормоцитарными и гиперхромными макроцитарными анемиями в подавляющем большинстве случаев не возникает. В практической работе необходимо дифференцировать железодефицитную анемию с другими микроцитарными гипохромными анемиями, к которым относятся анемии хронических

заболеваний, сидеробластные анемии и гетерозиготные талассемии (алгоритм диагностики представлен в разделе «Принципы лабораторной диагностики анемий»). Это необходимо помнить, поскольку препараты железа оказывают положительный эффект только при железодефицитной анемии. При других микроцитарных гипохромных анемиях использование этих препаратов бесполезно, а при длительном применении в больших дозах даже вредно, так как может приводить к развитию вторичного гемосидероза.

**Сидеробластная анемия** характеризуется отсутствием сидеропенического синдрома, качественными нарушениями эритропоэза, лейкопоэза и мегакариопоэза, повышением количества сидеробластов в костном мозге и появлением их кольцевидных форм, увеличением содержания железа и ферритина в сыворотке крови. Железосвязывающая способность сыворотки не изменена, протопорфирин эритроцитов повышен или в норме. Выделяют врожденные и приобретенные формы сидеробластной анемии. В последнем случае она может быть самостоятельной нозологической формой (вариант миелодиспластического синдрома) либо ассоциироваться с другими заболеваниями (острые и хронические лейкозы, множественная миелома, солидные опухоли), алкоголизмом, дефицитом меди, лечением некоторыми медикаментами (левомецитин, изониазид).

**Гетерозиготная бета-талассемия** относится к наследственным гемолитическим анемиям. В России это заболевание чаще возникает у коренных жителей Северного Кавказа, однако встречается и у лиц других национальностей. Основными критериями диагностики является повышение уровня гемоглобина  $A_2$  и F при электрофорезе гемоглобина. В периферической крови отмечаются выраженный микроцитоз, увеличение количества мишеневидных эритроцитов, сывороточного железа, общих и ненасыщенных трансферринов и ферритина.



*Анемия хронических заболеваний* нередко развивается при хронических воспалительных, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях. При анемии хронических заболеваний ведущим в клинической картине является проявление основной патологии, отсутствует сидеропенический синдром. Дифференциальные признаки железодефицитных анемий различного генеза приведены в таблице 4.4.

## Лечение

Для успешного лечения железодефицитной анемии необходимо установить и по возможности устранить ее причину (уменьшить объем менструальных кровопотерь, удалить геморроидальные узлы и др.). Диета должна содержать достаточное количество железа и включать белки животного происхождения. Полноценная диета препятствует прогрессированию дефицита железа, но не может устранить уже имеющуюся анемию.

**Таблица 4.4.**

*Дифференциально-диагностические признаки микроцитарной железодефицитной анемии*

Признак	Талассемия	Железодефицитная анемия	Анемия хронического воспаления
Сывороточное железо	Норма или повышено	Снижено	Снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки	Норма	Повышено	Снижено
Трансферин-рецепторы сыворотки (sTfR)	Повышены	Повышена	Норма
Ферритин (µg/l)	>50	<12	30–200
Log (sTfR/ферритин)	>4	>25	<25
Запасы железа	3-4+	0	1-4+

Для лечения железодефицитной анемии необходимо назначение медикаментозных препаратов. При клинических и лабораторных признаках дефицита железа и в группах риска (недоношенные дети, беременные, кормящие матери, пациентки с обильными менструальными кровопотерями) препараты железа могут назначаться профилактически

**Пероральные препараты железа** — эффективные и хорошо переносимые средства для лечения больных железодефицитной анемией. Обычно назначаются препараты железа в виде сульфата, глюконата, лактата, fumarата или карбоната железа. Доза препарата рассчитывается в зависимости от содержания в нем железа. Взрослым необходимо назначать 200–300 мг железа в сутки (за 3 приема). По мере увеличения разовой дозы железа с 40 до 400 мг степень его всасывания снижается с 30% до 5%. Таким образом, прием препаратов железа в разовой дозе более 150 мг и суточной более 450 мг не приводит к увеличению его поступления в организм. Дозу для детей назначают из расчета 2 мг железа на 1 кг веса в сутки. Препараты железа следует принимать натощак, так как продукты питания снижают абсорбцию железа на 40–50%.

Состояние больных на фоне лечения препаратами железа часто улучшается уже к концу первой недели, однако отчетливое повышение уровня гемоглобина и эритроцитов начинается обычно через 2,5–3 недели, а нормализация гематологических показателей происходит через 4–5 недель. После достижения лечебного эффекта переходят на поддерживающие дозы препаратов железа (в 2–3 раза меньше начальных). Общая продолжительность лечения составляет 4–6 месяцев.

Существует большое количество препаратов железа для приема внутрь, многие из которых являются комплексными (содержат дополнительно аскорбиновую, фолиевую кислоту). К наиболее распространенным относятся:

— сорбифер — комбинированный препарат сульфата железа (100 мг) и аскорбиновой кислоты;

## А Н Е М И И

- ферроплекс, содержащий сульфат железа (10 мг) и аскорбиновую кислоту;
- ферретаб – комбинированный препарат fumarата железа (50 мг) и фолиевой кислоты;
- фенюльс – комбинированный препарат сульфата железа (45 мг) в сочетании с аскорбиновой кислотой и рибофлавином;
- фероградумет – ретардированная форма, содержащая 105 мг железа;
- тардиферон – ретардированная форма, содержащая сульфат железа (80 мг) и аскорбиновую кислоту;
- активферрин – капсулы содержат 113,85 мг, сульфата железа, также существуют лекарственные форма в сиропе и каплях для приема внутрь;
- мальтофер – препарат трехвалентного железа в виде гидроксид полимальтозного комплекса; различные лекарственные формы содержат от 100 до 10 мг железа. Данный макромолекулярный комплекс стабилен, не выделяет Fe в виде свободных ионов, сходен по структуре с естественным соединением Fe и ферритина. Благодаря такому сходству, Fe<sup>3+</sup> из кишечника поступает в кровь только путем активного всасывания, что объясняет невозможность передозировки (и интоксикации) препаратом в отличие от простых солей Fe, всасывание которых происходит по градиенту концентрации;
- феррум-лек – аналогичен по структуре мальтоферу. В зависимости от лекарственной формы содержит от 50 до 100 мг железа.

В последние годы разработан и применяется препарат железа сульфат+фолиевая кислота+цианокобаламин под названием ферро-фольгамма, показанием для использования этого препарата служит дефицит фолиевой кислоты, цианокобаламина и Fe.

При выборе препарата железа необходимо иметь в виду, содержание элементарного железа в одной капсуле (драже); луч-

шую всасываемость при наличии в препарате аскорбиновой кислоты, а также, то что ретардированные формы можно применять только для профилактики дефицита железа и поддерживающей терапии.

У 15–20% больных назначение пероральных препаратов железа сопровождается развитием побочных реакций, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота, рвота, боли в животе, диарея). Если выраженность побочных эффектов не уменьшается при снижении дозы, препарат следует отменить.

В ряде случаев лечение пероральными препаратами железа неэффективно, что может быть обусловлено: продолжающейся кровопотерей, неправильным приемом или неадекватной дозой препарата, неправильным диагнозом (анемия хронических заболеваний, талассемия, сидеробластная анемия), комбинированным дефицитом (чаще всего – железа и витамина В<sub>12</sub>) и нарушением всасывания железа.

**Парентеральные препараты железа** более эффективны, чем пероральные однако чаще вызывают развитие побочных реакций, иногда опасных для жизни.

Показания к назначению парентеральных препаратов железа:

- непереносимость пероральных препаратов железа;
- необходимость быстрого восполнения запасов железа (тяжелая железодефицитная анемия, послеоперационный период, последние недели беременности, повторные кровотечения при геморрагических заболеваниях);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- нарушение всасывания железа;
- хронический гемодиализ.

Парентеральные препараты железа предпочтительнее вводить внутривенно, так как внутримышечное введение менее эффективно (часть железа откладывается в мышцах в виде ге-

мосидерина) и может осложняться развитием постинъекционных инфильтратов. Начинают лечение с пробной дозы препарата (1/2 ампулы), которую вводят очень медленно.

К наиболее распространенным парентеральным препаратам железа относятся феррум-лек, венофер.

Феррум-лек содержит трехвалентное железо в комплексе с мальтозой для внутримышечного введения (50 мг железа в ампуле) и внутривенного введения (20 мг железа в ампуле).

Венофер содержит трехвалентное железо в гидроксид сахарозном комплексе 20мг/мл (ампулы по 2 и 5 мл).

Побочные эффекты при лечении парентеральными препаратами железа развиваются у 20% пациентов. Наиболее часто встречаются:

- тошнота;
- повышение температуры тела;
- артралгии;
- боли и инфильтраты в местах инъекций (при внутримышечном введении);
- флебиты (при внутривенном введении);
- аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

Критерии эффективности лечения пероральными или парентеральными препаратами железа:

- улучшение общего состояния больного к концу первой недели;
- увеличение количества ретикулоцитов до 30–50% на 5-й–10-й день;
- повышение гемоглобина (обычно начинается через 2–3 недели, уровень гемоглобина нормализуется через 4 недели);
- улучшение качественного состава эритроцитов (исчезает микроцитоз и гипохромия);
- постепенная регрессия эпителиальных изменений.

Алгоритм терапии препаратами железа представлен на рисунке 4.7.

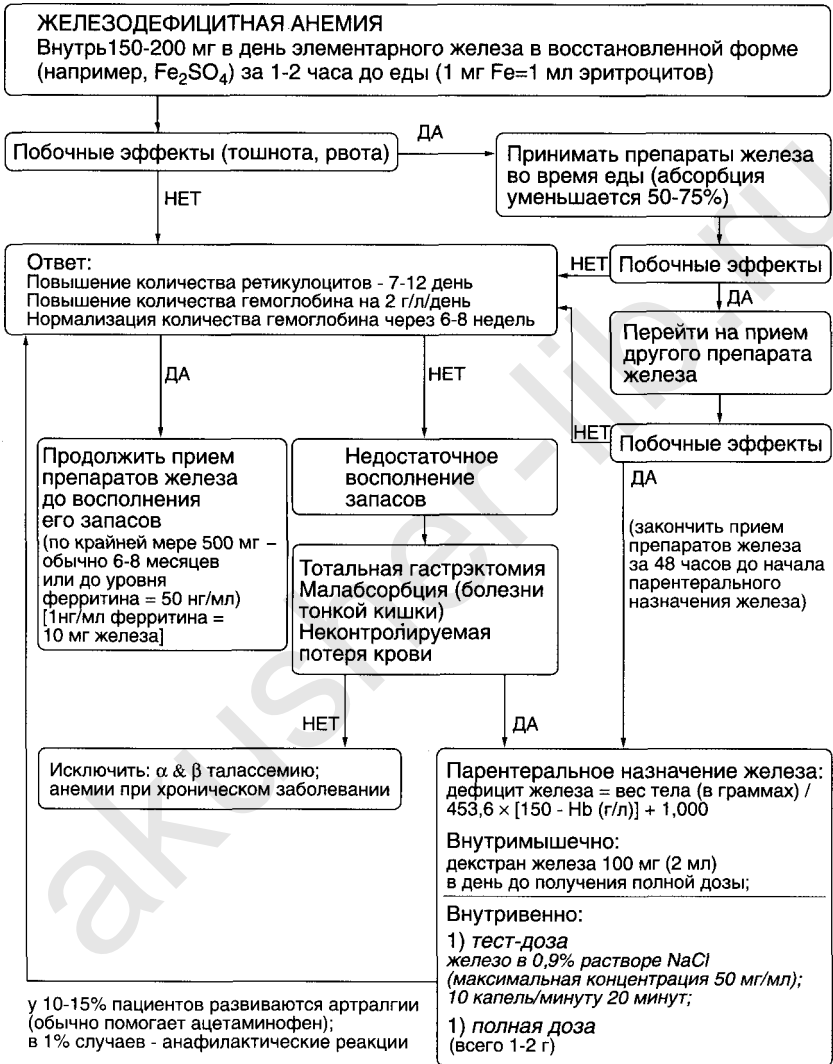


Рис. 4.7. Алгоритм терапии железодефицитной анемии.

Трансфузии эритроцитарной массы проводятся по жизненным показаниям: тяжелой анемии (гемоглобин менее 70 г/л), сопровождающейся клиническими признаками тканевой гипоксии (выраженная тахикардия, тахипноэ) или перед операцией. У пожилых пациентов показания к трансфузии эритроцитарной массы могут возникнуть при более высоком уровне гемоглобина (90–100 г/л). При удовлетворительном самочувствии, отсутствии признаков гипоксии, нарушений со стороны кардиореспираторной системы и благоприятном прогнозе (хроническая железодефицитная анемия при отсутствии признаков продолжающейся кровопотери) патогенетическое и симптоматическое лечение без трансфузий эритроцитарной массы может проводиться и при анемии тяжелой степени. Частота гемотрансфузий определяется в зависимости от клинических и лабораторных показателей.

## *Резюме*

1. Железодефицитные анемии – группа анемий, связанных с нарушением синтеза гемоглобина в результате снижения уровня железа в организме.
2. Диагностические критерии:
  - сидеропенический синдром;
  - при исследовании периферической крови – гипохромная микроцитарная анемия (снижение уровня цветового показателя, МСН, МСV, МСНС);
  - снижение уровня сывороточного железа, насыщенных трансферринов и ферритина, увеличение общих и ненасыщенных трансферринов;
  - в миелограмме – умеренная гиперплазия эритроидного ростка, нормобластический тип кроветворения, снижение количества сидероцитов и сидеробластов (стерналь-

ная пункция не является обязательным исследованием).

3. После диагностики железодефицитной анемии необходимо установить ее причину.
4. Принципы профилактики и лечения:
  - полноценная диета, содержащая белок животного происхождения;
  - ликвидация причины дефицита железа;
  - профилактический прием препаратов железа в группах риска;
  - длительный прием пероральных препаратов железа;
  - парентеральные препараты железа (по показаниям);
  - трансфузии эритроцитарной массы проводятся по жизненным показаниям (клинические признаки гипоксии) или перед операцией.



## Глава V.

### *Анемии хронических заболеваний*

Анемия при хронических заболеваниях (синонимы: анемия воспаления, анемия хронического воспаления, анемия вызванная цитокинами и др.) выделена в отдельную форму в последние 20–30 лет благодаря работам G.E. Cartwright, D.P. Bentley и G.R. Lee. По частоте встречаемости этот вид анемий занимает второе место после железодефицитной анемии.

Анемия хронической заболеваний развивается при воспалительных процессах различной природы (инфекции, опухоли, гемобластозы, диффузные заболевания соединительной ткани и др.). Несмотря на различную природу основной патологии, общей характерной особенностью анемии хронических заболеваний является неэффективный эритропоэз.

## *Этиология и патогенез*

Заболевания, при которых наиболее часто развивается анемия хронических заболеваний, представлены в таблице 5.1.

Наиболее часто анемии хронических заболеваний выявляются у больных ревматологического профиля, прежде всего – при ревматоидном артрите. К анемии хронических заболеваний не

**Таблица 5.1.**

*Причины анемии хронических заболеваний*

<b>Основные причины</b>	<b>Заболевания</b>
Хронические инфекции	Заболевания дыхательной системы (абсцесс легких, пневмония, туберкулез) Инфекционный эндокардит Заболевания органов малого таза Остеомиелит Хронические инфекции мочевыводящих путей Грибковые инфекции Менингит ВИЧ-инфекция
Хронические неинфекционные заболевания	Диффузные болезни соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты) Ревматизм Тяжелая травма, ожоги
Злокачественные опухоли	Рак Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Лейкозы Множественная миелома
Прочие заболевания	Алкоголизм Застойные заболевания сердца Тромбофлебит Ишемическая болезнь сердца

относятся анемии, обусловленные поражением костного мозга, кровопотерей, гемолизом, болезнями почек, печени и эндокринных желез (даже если все эти виды анемии развиваются при хронических заболеваниях). Это важно, поскольку анемия, выявленная у пациента с хроническим заболеванием, может иметь различный генез (при диффузных болезнях соединительной ткани может развиваться железодефицитная и аутоиммунная гемолитическая анемия, при злокачественных новообразованиях – железодефицитная анемия и т.д.).

В патогенезе анемии хронических заболеваний основное значение имеют:

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
- неадекватная продукция эритроцитов костным мозгом;
- нарушения метаболизма железа.

Развитие анемии у больных хроническими заболеваниями является одной из манифестаций комплексного метаболического ответа, обусловленного стимуляцией различных звеньев иммунной системы. Вырабатываемые при этом цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6) способствуют уменьшению продолжительности жизни эритроцитов (рисунок 5.1.)

Нормальный костный мозг способен в 5–6 раз увеличить продукцию эритроцитов. При анемии хронических заболеваний адекватного увеличения продукции эритроцитов не происходит, что обусловлено уменьшением продукции эритропоэтина, нарушением ответа клеток на эритропоэтин и снижением количества железа, которое может использоваться для эритропоэза. Имеет значение также ингибирование нормального эритропоэза цитокинами, среди которых основную роль играют фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Эндогенное железо, выделяющееся при распаде эритроцитов, задерживается в клетках ретикулоэндотелиальной системы и не поступает в созревающие эритробласты костного мозга. Большое значение в этом имеют фактор некроза опухоли и интерфе-

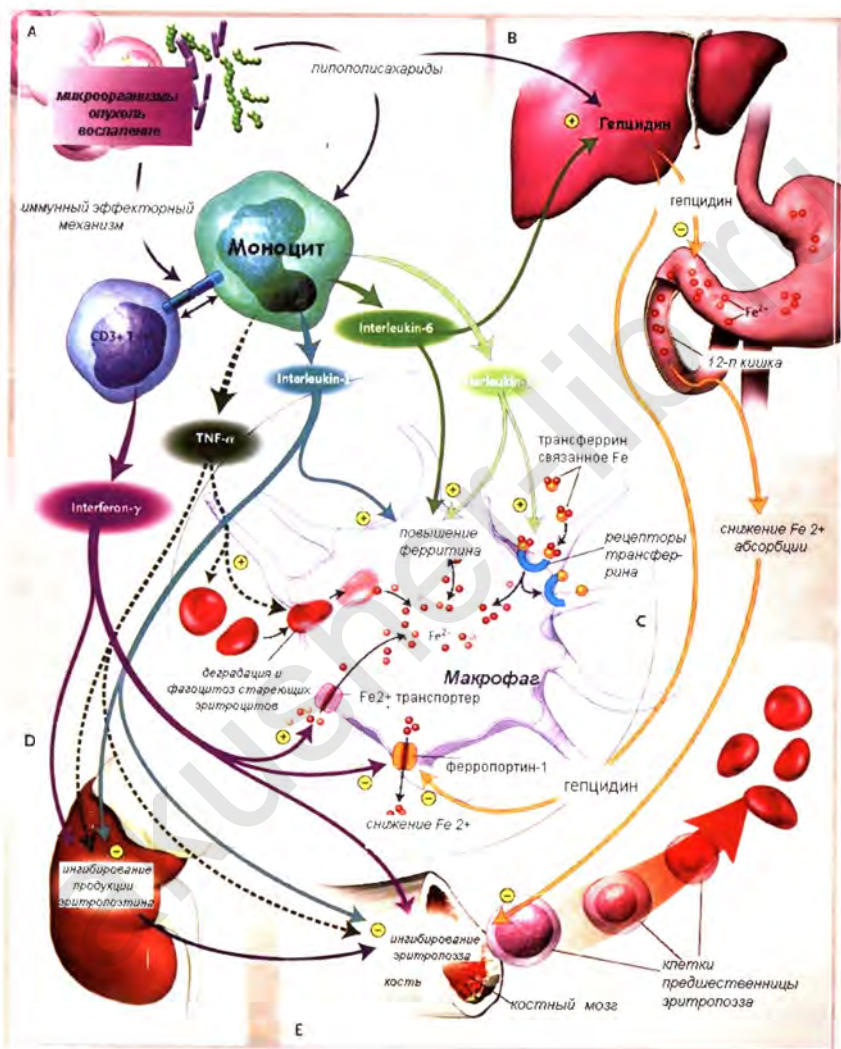


Рис. 5.1. Патогенез анемии хронических заболеваний.

рон- $\gamma$ . В результате происходит снижение уровня сывороточного железа в крови и увеличение его запасов в костном мозге.

Среди цитокинов основное значение в патогенезе имеют:

- интерлейкин-1 (стимулирует образование интерферона- $\gamma$ , тормозит продукцию эритропоэтина и высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы);
- фактор некроза опухоли (стимулирует образование интерферона- $\beta$ , уменьшает продолжительность жизни эритроцитов, выработку эритропоэтина и реутилизацию железа в связи с торможением клеток ретикулоэндотелия);
- интерферон- $\gamma$  (тормозит продукцию эритроидных клеток и высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы);
- интерферон- $\beta$  (тормозит выработку эритроидных клеток в костном мозге).

Кроме того, при анемии хронических заболеваний может отмечаться дефицит фолиевой кислоты, что связано с увеличением потребности в фолатах и нарушениями питания. У больных злокачественными опухолями в генезе анемии хронических заболеваний имеют значение также уменьшение количества клеток-предшественниц эритропоэза вследствие метастатического поражения костного мозга и вторичный фиброз костного мозга.

### ***Клиническая картина***

Анемия хронических заболеваний развивается при различных нозологических формах, поэтому характерные клинические симптомы отсутствуют. Обычно симптомы основного заболевания превалируют над анемией, однако иногда анемический синдром является первой клинической манифестацией. В этих случаях поставить диагноз основного заболевания не всегда просто.

В большинстве случаев анемия хронических заболеваний развивается в течение первых двух месяцев, характеризуется легким течением (гемоглобин более 90 г/л) и не прогрессирует. Выраженность анемии обычно коррелирует с активностью и продолжительностью основного заболевания (ревматоидного артрита, системного васкулита, хронической инфекции). При метастатическом поражении внутренних органов выраженность анемии обычно больше, чем при локализованном раке, однако в этом случае необходимо иметь в виду возможность кровопотери и метастазов в костном мозге.

### *Лабораторные и инструментальные данные*

**Клинический анализ крови.** Обычно выявляется умеренное снижение гемоглобина (не ниже 90–100 г/л) и эритроцитов. У половины пациентов анемия носит нормохромный нормоцитарный характер, у половины отмечаются гипохромия и микроцитоз (чаще при ревматоидном артрите и злокачественных опухолях). Выраженность гипохромии и микроцитоза обычно умеренная и не достигает уровня, типичного для железодефицитной анемии (MCV в большинстве случаев выше 72 фл, MCH – 22 пг). Число ретикулоцитов в пределах нормы. Кроме того, в клиническом анализе крови отмечаются изменения, характерные для основной нозологической формы (при острых инфекциях – нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, при обострении хронических инфекций и диффузных болезнях соединительной ткани – выраженное увеличение СОЭ и т.д.).

**Биохимические исследования.** Для анемии хронических заболеваний характерно снижение содержания железа в сыворотке крови, однако, в отличие от железодефицитной анемии, уменьшается также уровень общих и ненасыщенных трансферринов. Концентрация сывороточного ферритина в норме и уменьша-

ется только при сочетании анемии хронических заболеваний с железодефицитной анемией.

При анемии хронических заболеваний характерно увеличение уровня свободного протопрофирина в эритроцитах, снижение уровня эритропоэтина, не соответствующее степени тяжести анемии.

В большинстве случаев повышено содержание «острофазовых» показателей (С-реактивный белок, фибриноген, церулоплазмин и др.). Характерно повышение концентрации цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и интерлейкина-6), которые имеют значение в патогенезе.

**Миелограмма.** При цитологическом исследовании аспирата костного мозга часто выявляется реактивная гиперплазия миелоидного ростка и связанное с этим увеличение лейкоэритробластического соотношения. В ряде случаев увеличение данного соотношения обусловлено снижением количества клеток эритроидного ряда; возможна также задержка их созревания. Уровень сидеробластов снижен. Содержание железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы увеличено. У 15–20% больных солидными опухолями обнаруживаются метастазы в костном мозге. В большинстве случаев, однако, изменения миелограммы при анемии хронических заболеваний не имеют диагностического значения.

Объем лабораторных и инструментальных исследований зависит от основного заболевания (диффузная болезнь соединительной ткани, инфекция, опухоль).

Следует помнить, что анемический синдром при хронических заболеваниях может быть обусловлен различными причинами:

- развитием железодефицитной анемии, аутоиммунной гемолитической анемии,  $B_{12}$ -дефицитной анемии и т.д.;
- сочетанием анемии хронических заболеваний с железодефицитной, мегалобластной анемией и др.

## Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз анемии хронических заболеваний правомочен при развитии у больного с соответствующей патологией (таблица 5.1.) нормохромной или гипохромной анемии легкой, реже средней степени которая сопровождается снижением уровня сывороточного железа, общих и ненасыщенных трансферринов и увеличением уровня ферритина в сыворотке крови.

При подозрении на анемию хронических заболеваний необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими микроцитарными гипохромными анемиями (железодефицитные, сидеробластные анемии, талассемии). Принципы дифференциальной диагностики изложены в разделе «Железодефицитные анемии». Алгоритм диагностики анемии хронических заболеваний представлен на рисунке 5.2.

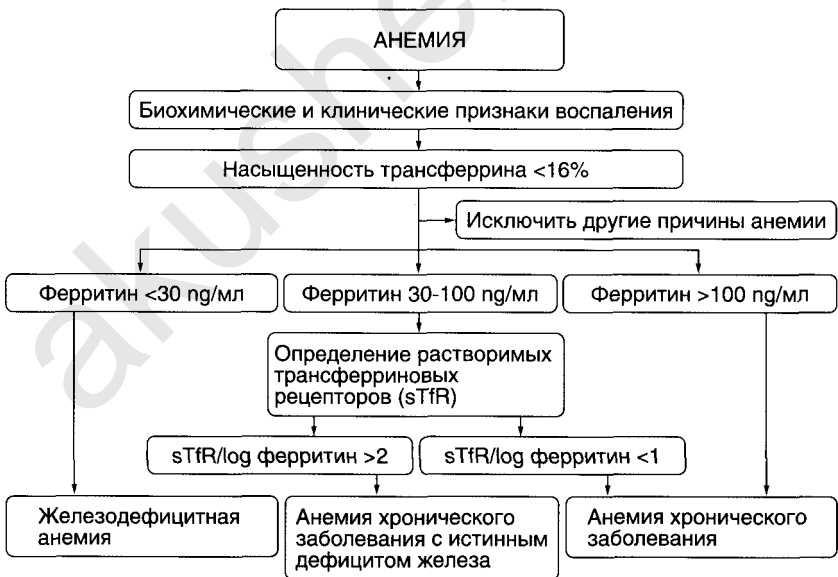


Рис. 5.2. Алгоритм диагностики анемии хронических заболеваний.



## *Лечение*

Основой лечения анемии хронических заболеваний является успешное лечение основной нозологической формы. Это приводит к купированию или значительному уменьшению выраженности анемии хронических заболеваний. При отсутствии эффекта после адекватной терапии необходимо думать о другой причине анемии либо о ее смешанном генезе. Лечение анемии хронических заболеваний препаратами железа бесполезно, а при парентеральном введении даже вредно (железо накапливается в клетках ретикулоэндотелиальной системы, что может приводить к развитию вторичного гемосидероза). При снижении эритропоэтина может быть успешным лечение рекомбинантным эритропоэтином (таблица 5.2.).

**Эпрекс (Янссен-Силаг)** – относится к препаратам группы эпоэтин альфа. Препарат назначается в виде подкожных, внутривенных инъекций в дозе 1000, 2000, 4000 и 10000 МЕ. Начальная доза для профилактики или лечения анемии обычно составляет 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю п/к. В качестве альтернативы начальная доза может составлять 450 МЕ/кг (для раствора для в/в и п/к введения 1000, 2000, 4000 и 10000 МЕ) и 40000 МЕ (для раствора для в/в и п/к введения 20000 и 40000 МЕ) 1 раз в неделю п/к.

Для коррекции дефицита фолатов целесообразно назначение фолиевой кислоты.

## *Резюме*

1. Анемии хронических заболеваний развиваются при различных инфекционных, воспалительных и опухолевых заболеваниях и проявляются анемией легкой, реже средней степени, персистирующей более 1–2 месяцев.

Таблица 5.2.

*Принципы терапии анемии хронических заболеваний*

Терапия	Анемия хронических заболеваний	Анемия хронических заболеваний с истинным дефицитом железа
Лечение основного заболевания	Да	Да
Трансфузии**	Да	Да
Препараты железа	Нет	Да *
Эритропоэтины	Да	У пациентов с отсутствием эффекта на терапию железом

*Примечание:* \* – препараты железа назначаются в случае анемии хронических заболеваний при наличии дефицита железа, тем не менее, нет проспективных исследований подтверждающих их эффективность; \*\* – иммуномодулирующий эффект гемотрансфузий не доказан, гемотрансфузии применяются по жизненным показаниям в минимальных дозах.

2. Имеются признаки основного заболевания.
3. Анемический синдром при хронических заболеваниях не всегда связан с анемией хронических заболеваний.
4. Анемия хронических заболеваний выражена умеренно (гемоглобин в пределах 90–100 г/л), цветовой показатель, MCH и MCV в пределах нормы, реже снижены.
5. Характерно снижение уровня сывороточного железа, общих и ненасыщенных трансферринов, увеличение сывороточного ферритина.
6. Принципы лечения:
  - лечение основного заболевания;
  - препараты железа использовать нецелесообразно;
  - лечение рекомбинантным эритропоэтином при снижении уровня эритропоэтина;
  - назначение фолиевой кислоты при ее дефиците.

## Глава VI.

### *Мегалобластные анемии*

Мегалобластные анемии — большая группа наследственных и приобретенных анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК и РНК, основным морфологическим признаком которых является наличие мегалобластического эритропоэза в костном мозге, характеризующегося увеличением размера эритроидных клеток, нежной структурой ядерного хроматина и диссоциацией созревания ядра и цитоплазмы. В периферической крови при этом выявляются макроциты (эритроциты диаметром более 8 мкм) и мегалоциты (эритроциты диаметром более 12 мкм).

Макроцитоз может наблюдаться как при мегалобластическом, так и при нормобластическом типе кроветворения. Основные причины мегалобластных и немегалобластных (макроцитарных) анемий представлены в таблице 6.1 и 6.2.

Таблица 6.1.

**Основные причины мегалобластных анемий****Дефицит витамина В<sub>12</sub>**

Пищевой дефицит

Уменьшение секреции внутреннего фактора при атрофическом гастрите (В<sub>12</sub>-дефицитная или пернициозная анемия) после гастрэктомии, резекции желудка

Заболевания тонкой кишки (спру, энтерит, дивертикулез, резекция, стриктура)

Конкурентное поглощение витамина В<sub>12</sub> (диффиллоботриоз, дисбактериоз)

Функциональные изменения внутреннего фактора

Малабсорбция внутреннего фактора (врожденная, индуцированная медикаментами)

Хронические заболевания поджелудочной железы

Хронический гемодиализ

**Дефицит фолиевой кислоты**

Пищевой дефицит

Повышенное потребление (алкоголизм, цирроз печени, беременность, детский возраст, заболевания с быстрой клеточной пролиферацией)

Врожденная малабсорбция фолиевой кислоты

Медикаментозно обусловленный дефицит фолиевой кислоты

Обширная резекция тонкой кишки

**Комбинированный дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (спру, глютеновая энтеропатия)****Приобретенные нарушения синтеза ДНК (синдром Леша-Найхана, дефицит ферментов, которые участвуют в метаболизме фолатов, дефицит транскобаламина II)****Медикаментозные и токсическое нарушения синтеза ДНК (прием антагонистов фолиевой кислоты, пуринов и пиримидина, алкилирующих агентов, триметоприма, оральных контрацептивов, противосудорожных препаратов)**

Таблица 6.2.

**Основные причины немегалобластных макроцитарных анемий**

<b>Заболевания, связанные с повышенным эритропоэзом</b>
Постгеморрагическая анемия
Гемолитическая анемия
<b>Заболевания, сопровождающиеся увеличением площади мембраны эритроцитов</b>
Заболевания печени
Обструктивная желтуха
Состояние после спленэктомии
<b>Рефрактерные анемии</b>
Миелодиспластический синдром
Апластическая анемия
<b>Алкоголизм</b>
<b>Гипотиреоз</b>
<b>Хронические обструктивные заболевания легких</b>

 **$V_{12}$ -ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ**

$V_{12}$ -дефицитная анемия развивается в результате дефицита внутреннего фактора в желудочном секрете. Известны две формы заболевания. Так называемый *взрослый тип* — наиболее частый вариант  $V_{12}$ -дефицитной анемии, который обусловлен отсутствием выработки внутреннего фактора при атрофическом гастрите и ранее носил название «пернициозной анемии» (злокачественной). Другая, относительно редкая форма — *врожденное отсутствие* только внутреннего фактора при сохранении других компонентов желудочного сока.

Использование термина «пернициозная анемия» было связано с отсутствием эффективных методов лечения этого заболевания, которое неизбежно приводило к летальному исходу. В настоящее время  $V_{12}$ -дефицитная анемия является одним из наиболее прогностически благоприятных видов анемии. В ан-

гоязычной литературе термин «пернициозная анемия» используется и по сей день.

Первое клиническое описание пернициозной анемии дал в 1849 г. Т. Addison, который назвал заболевание «идиопатической анемией». Позднее было установлено, что первые наблюдения этого заболевания принадлежат Combe и Andral (1823 г.) и Marshall Hall (1837 г.).

Термин «пернициозная анемия» был предложен А. Biermer (1872), хотя, вероятнее всего, лишь один из 15 наблюдаемых им больных, в действительности страдал  $V_{12}$ -дефицитной анемией. Предложенное А. Biermer название получило широкое распространение после 1876 г., когда в Английском медицинском журнале было опубликовано подробное описание этого заболевания. Длительное время данная нозологическая форма носила название болезни Аддисона — Бирмера. В России заболевание впервые было описано С.П. Боткиным в 1884 г.

В 60–70-х годах XIX века было установлено, что при пернициозной анемии происходит снижение желудочной секреции в связи с развитием ахилического гастрита. Через полвека, исследуя противоанемические эффекты различных продуктов питания, E. Whipple впервые выявил роль печени в развитии анемии. Основываясь на этом наблюдении, в 1926 году G.R. Minot и W.P. Murphy провели клиническое исследование и убедительно продемонстрировали клинический и лабораторный эффект (улучшение состояния, повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, выраженный ретикулоцитоз) лечения больных пернициозной анемией диетой, содержащей большое количество печени. Данное открытие принесло им нобелевскую премию в области медицины. С этого времени заболевание перестало быть фатальным.

В 1929 году W. Castle в эксперименте выявил динамику морфологических изменений в слизистой оболочке желудка при развитии пернициозной анемии и лечении печенью. Позднее было установлено, что причиной анемии Аддисона — Бирме-

ра является дефицит витамина  $B_{12}$ , и заболевание получило современное название.

Частота впервые выявленной  $B_{12}$ -дефицитной анемии составляет 10–20 случаев на 100000 населения в год, всего же этим заболеванием страдает около 0,2% популяции. Наибольшее распространение выявлено в скандинавских странах и Великобритании. У женщин заболевание возникает чаще (соотношение 1,5:1). В большинстве случаев оно регистрируется в старших возрастных группах: средний возраст пациентов составляет 50–60 лет. При врожденной форме заболевание манифестирует в течение первых 2-х лет жизни и характеризуется полным отсутствием внутреннего фактора. При этом структурных и функциональных отклонений слизистой оболочки желудка, а также антител к обкладочным клеткам и внутреннему фактору не выявляется. Вместе с тем у небольшой группы пациентов с ювенильной формой  $B_{12}$ -дефицитной анемии, манифестировавшей во второй декаде жизни, обнаруживаются симптомы, характерные для пожилых пациентов (в том числе атрофический гастрит).

### **Обмен витамина $B_{12}$ в организме**

Дефицит или функциональные изменения витамина  $B_{12}$  — наиболее частые причины мегалобластных анемий. Молекула витамина  $B_{12}$  по структуре напоминает гем: она состоит из атома кобальта, который окружен шестью первичными амидными группами и связан с пиррольным кольцом. Термином «витамин  $B_{12}$ » обозначается только цианкобаламин. Его химическая формула представлена на рисунке 6.1.

Цианкобаламин имеет два нестабильных коэнзима (метилкобаламин и 5'-деоксиаденозилкобаламин). В плазме и различных органах человека обнаруживаются различные анало-

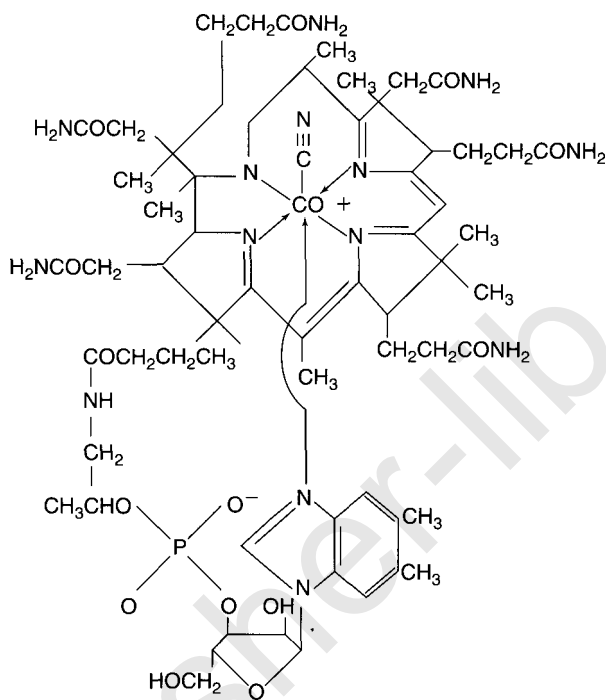


Рис. 6.1. Структура молекулы витамина  $B_{12}$ .

ги цианкобаламина, большинство из которых биологически инертны.

В отличие от других витаминов группы В, витамин  $B_{12}$  не синтезируется растениями, но продуцируется многими бактериями и некоторыми видами плесневых грибов. Часть кобаламинов синтезируется в толстой кишке у животных. У человека кобаламины также содержатся в толстой кишке, но не абсорбируются. В этой связи источником поступления витамина  $B_{12}$  в организм человека являются только продукты животного происхождения: печень, почки, мышцы, яйца, сыр, молоко.



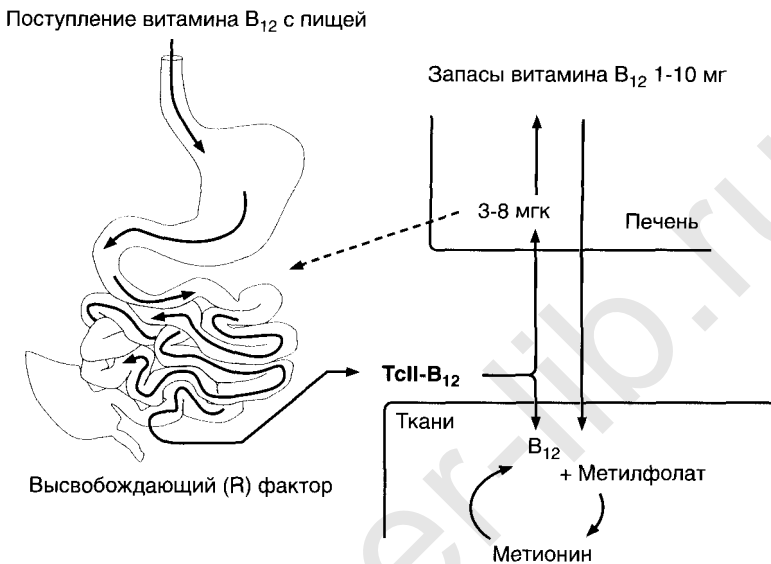
При обычной диете человек получает в среднем от 5 до 15 микрограммов витамина ежедневно. Общее содержание витамина  $B_{12}$  в организме человека составляет 3000–4000 мкг (3–4 мг), из них около половины находится в печени. Ежедневная потеря цианкобаламина (1–4 мкг) в норме компенсируется его поступлением с пищей.

Абсорбция витамина  $B_{12}$  в желудочно-кишечном тракте (рисунк 6.2) обеспечивается сложным механизмом, позволяющим усвоить чрезвычайно малое количество витамина в пище, и включает:

- высвобождение витамина из пищи;
- связывание с кобалофиллинами слюны;
- переваривание кобалофиллинов в проксимальных отделах тощей кишки ферментами поджелудочной железы и передаче витамина  $B_{12}$  внутреннему фактору (специальному гликопротеину желудочного сока);
- соединение комплекса «витамин  $B_{12}$  внутренний фактор» с рецепторами подвздошной кишки;
- эндоцитоз и внутриклеточное связывание витамина  $B_{12}$  с транскобаламином II (ТсII).

Высвобождение витамина в желудке под воздействием протеаз и соляной кислоты является первым звеном, необходимым для нормальной абсорбции. У многих пожилых пациентов дефицит цианкобаламина развивается вследствие неспособности к его выделению из пищи, в то время как из таблетированных препаратов абсорбция происходит нормально. Это может быть обусловлено ранней стадией атрофического гастрита, когда уже имеется снижение секреции протеаз и кислот, однако полной потери выработки внутреннего фактора еще не произошло.

После высвобождения в желудке витамин  $B_{12}$  связывается с кобалофиллинами слюны (R-гликопротеинами), которые при низком рН желудочного сока обладают более высоким аффинитетом к витамину, чем внутренний фактор. После высво-



**Рис. 6.2.** *Абсорбция и поступление витамина  $B_{12}$  в ткани.  
(TcII- $B_{12}$  – транскобаламин II-витамин  $B_{12}$ ).*

бождения из пищи кобаламин и его аналоги связываются с кобалофилинами, своеобразными гликопротеинами, на долю которых приходится примерно 20%  $B_{12}$ -связывающей способности желудочного сока. При низком рН желудочного сока кобалофилины связывают витамин  $B_{12}$  значительно активнее внутреннего фактора. Необходимо отметить, что связывание кобалофилинов и кобаламина не играет положительной роли, а в некоторых случаях даже вредно.

В нормальных условиях при высоких значениях рН в присутствии панкреатических энзимов кобаламин передается внутреннему фактору в верхних отделах тонкой кишки. Адекватная панкреатическая секреция необходима для нормальной абсорбции витамина  $B_{12}$ . При экзокринной недостаточности поджелудочной железы для увеличения абсорбции могут на-

значаться панкреатические ферменты, которые выступают в роли пищеварительных кобалофилинов, высвобождающих витамин для связывания с внутренним фактором. Следует отметить, что, несмотря на дефект абсорбции, пациенты с недостаточностью ферментативной функции поджелудочной железы страдают  $B_{12}$ -дефицитной анемией очень редко.

Основную роль в нормальном метаболизме витамина  $B_{12}$  играет внутренний фактор, абсорбирующий более 70% поступающего с пищей витамина (путем диффузии поступает менее 2%). Внутренний фактор представляет собой устойчивый к воздействию щелочной среды термолabile гликопротеин, мономер которого имеет молекулярную массу около 45 килodalтон. В присутствии кобаламина две молекулы внутреннего фактора быстро комбинируются в димер, связывающий две молекулы витамина (один миллиграмм внутреннего фактора способен связать около 30 мкг витамина  $B_{12}$ ).

Внутренний фактор секретируется париетальными клетками фундального отдела и тела желудка в количестве, способном связать 40–80 мкг витамина  $B_{12}$ . Секреция внутреннего фактора увеличивается при наличии пищи в желудке и находится под частичным контролем *p.vagus*. Выработка внутреннего фактора стимулируется гастрином, гистамином и ингибируется атропином, соматостатином, блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и после ваготомии. В этой связи у больных, длительно получающих блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, увеличивается риск развития дефицита витамина  $B_{12}$ .

Абсорбция витамина происходит в подвздошной кишке при помощи высоко специфичных рецепторов, расположенных на мембране ворсинок энтероцитов, при значениях pH в пределах 6,4–8,4 и участии ионов кальция. Комплекс «витамин  $B_{12}$  - внутренний фактор» внутриклеточно связывается с транскобаламином II и поступает в плазму, где внутренний фактор высвобождается и разрушается.

Транскобаламин II — глобулин молекулярной массой около 38 килодальтон, синтезирующийся гепатоцитами, фибробластами, макрофагами и энтероцитами. Транскобаламин II транспортирует витамин в различные ткани (костный мозг, печень, почки). Несмотря на большое физиологическое значение транскобаламина II, он переносит лишь 20–30% витамина  $B_{12}$ . Остальная часть связывается с кобалофиллинами (R-протеинами или транскобаламинами I и III) — гликопротеинами молекулярной массой около 60 килодальтон, которые синтезируются преимущественно гранулоцитами.

Коферменты витамина  $B_{12}$  участвуют в синтезе ДНК и необходимы для нормального функционирования системы гемопоеза и нервной системы. В плазме в основном присутствует активная форма витамина  $B_{12}$  — метилкобаламин, который требуется для образования тетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в синтезе тимидина.

При дефиците витамина  $B_{12}$  нарушается нормальный метаболизм фолатов и синтез ДНК, в связи с чем пролиферирующие кроветворные клетки теряют способность к нормальному делению и созреванию. В результате в костном мозге возникает мегалобластический тип кроветворения, появляются гигантские клетки миелопоеза и мегакариоцитопоеза. Недостаточность витамина  $B_{12}$  приводит к мегалобластозу за счет функционального дефицита фолиевой кислоты, поэтому невозможно дифференцировать  $B_{12}$ -дефицитную и фолиево-дефицитную анемию на основании морфологического анализа крови и костного мозга.

В то же время только дефицит витамина  $B_{12}$  может сопровождаться развитием фуникулярного миелоза, так как кобаламин участвует в нормальном обмене жирных кислот. При его дефиците нарушается продукция холина и холинсодержащих фосфолипидов, происходит распад жирных кислот, что ведет к нарушению образования миелина и токсическому поражению нервной системы жирными кислотами, в частности метилмалоновой кислотой.

## Этиология и патогенез $V_{12}$ – дефицитной анемии

В 90% случаев  $V_{12}$ -дефицитная анемия развивается при атрофическом гастрите, сопровождающемся уменьшением секреции внутреннего фактора. Частота и выраженность атрофического гастрита увеличивается с возрастом. Таким образом, в большинстве случаев развитие заболевания является следствием длительно существующего хронического атрофического гастрита, резкого уменьшения секреторной способности слизистой желудка и продукции внутреннего фактора. При отсутствии этого протеина адекватное потребностям организма количество витамина  $V_{12}$  не может абсорбироваться, в результате чего постепенно развивается его дефицит.

Еще в исследовании Castle было продемонстрировано, что гематологический ответ при  $V_{12}$ -дефицитной анемии достигается после диеты, которая включает говядину, предварительно обработанную нормальным человеческим желудочным соком. При этом ни говядина, ни желудочный сок в отдельности не приводили к клиническому и гематологическому эффекту. В результате проведенного эксперимента Castle предположил, что в мясе содержится своеобразный «внешний» фактор, который соединяется с «внутренним» фактором. Вскоре выяснилось, что витамин  $V_{12}$  является одновременно и внешним фактором, и антианемическим средством, а внутренний фактор представляет собой связывающий протеин, необходимый для абсорбции витамина  $V_{12}$ .

Снижение секреции внутреннего фактора возникает также после *гастрэктомии или резекции 2/3 желудка*. При этом более чем у 50% пациентов развивается вначале — железодефицитная, обусловленная снижением всасывания пищевого железа, а затем, через 3–4 года  $V_{12}$ -дефицитная анемия, которая диагностируется у 5% больных. Это обусловлено достаточно большим его запасом в организме (3–4 мг).

В редких случаях наблюдаются *наследственные формы заболевания*, обусловленные:

- дефицитом внутреннего фактора;
- селективной малабсорбцией витамина  $B_{12}$  (синдром Иммерс-лунд — Гресбека);
- дефицитом транскобаламина II;
- нарушениями внутриклеточного метаболизма витамина  $B_{12}$  («болезнь кобаламина»).

Семейная предрасположенность выявляется у 20–30% больных. В этих семьях вероятность возникновения анемии в 20 раз выше, чем в популяции. В большинстве случаев семейная предрасположенность связана с выработкой аутоантител к париетальным клеткам или внутреннему фактору. Антитела к париетальным клеткам обнаруживаются у 80–90% больных  $B_{12}$ -дефицитной анемией, у 50% больных гастритом и лишь в редких случаях — у здоровых людей (в большинстве случаев у них имеется асимптоматический гастрит). Антитела к внутреннему фактору в сыворотке крови выявляются у 50–60% больных  $B_{12}$ -дефицитной анемией и более специфичны для этого заболевания (у здоровых людей они всегда отсутствуют). В желудочном соке антитела к внутреннему фактору обнаруживаются у 75% пациентов.

Врожденная форма  $B_{12}$ -дефицитной анемии наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это подтверждается манифестацией с момента рождения, высокой частотой заболевания у родителей и резким повышением риска его развития у sibсов, тем не менее, достоверные доказательства генетической связи между врожденной и приобретенной формами этого вида анемии отсутствуют. Более того, частота приобретенной  $B_{12}$ -дефицитной анемии в семьях пациентов с врожденной формой заболевания довольно низка. Так, в семьях, где оба родителя страдали приобретенной пернициозной анемией, не было зарегистрировано ни одного случая врожденной формы заболевания.

*Генетические факторы*, несомненно, играют роль в этиологии приобретенной  $V_{12}$ -дефицитной анемии. Вероятность ее развития у ближайших родственников пациентов в 20 раз превышает частоту в популяции, кроме того, отмечается увеличение частоты в зависимости от возраста и более близкой степени родства. В пользу генетической природы пернициозной анемии свидетельствует и предрасположенность к образованию аутоантител к париетальным клеткам у родственников больных. Частота обнаружения которых у родственников составляет около 25% по сравнению с 3,5% в общей популяции.

Еще одним доказательством генетической предрасположенности к развитию  $V_{12}$ -дефицитной анемии являются изменения в системе HLA: установлена ассоциация заболевания с антигенами HLA B7, Dw2, Dw5 и DR2. При этом у больных с антигеном Dw2 достоверно чаще обнаруживаются антитела к внутреннему фактору.

Редко пернициозная анемия ассоциируется с *другими аутоиммунными заболеваниями* (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет) (таблица 6.3). Все эти нозологические формы при  $V_{12}$ -дефицитной анемии встречаются достоверно чаще, чем в популяции.

Кроме того, установлена ассоциация  $V_{12}$ -дефицитной анемии с первичной надпочечниковой недостаточностью, гипопаратиреозом, аутоиммунной гемолитической анемией, полигландулярным аутоиммунным синдромом.

В ряде случаев у больных выявляется снижение уровня нормальных иммуноглобулинов, предшествующее появлению признаков анемии. У этих пациентов заболевание обычно выявляется в более раннем возрасте (30–35 лет), а циркулирующие антитела к париетальным клеткам, внутреннему фактору или ткани щитовидной железы не выявляются. Имеются единичные наблюдения о сочетании  $V_{12}$ -дефицитной анемии с селективным дефицитом продукции иммуноглобулина А.

В пользу аутоиммунного генеза рассматриваемого вида анемии свидетельствуют и данные гистологического исследования слизистой оболочки желудка, при котором выявляется лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, аналогичная наблюдающейся при аутоиммунном тиреоидите. Назначение глюкокортикостероидов больным  $V_{12}$ -дефицитной анемией не только улучшает гематологические показатели, но и способствует увеличению абсорбции витамина  $V_{12}$ , восстановлению нормальной морфологии слизистой оболочки желудка, достоверному увеличению секреции желудочного сока и снижению уровня аутоантител к внутреннему фактору в сыворотке крови.

*Другие причины* значительно реже обуславливают развитие  $V_{12}$ -дефицитной анемии. Пищевой дефицит витамина  $V_{12}$  может приводить к развитию заболевания лишь при строгом вегетарианстве (когда из пищи исключаются не только мясные продукты, но также молоко, яйца и сыр). Содержание витамина  $V_{12}$  в рационе вегетарианцев составляет приблизительно 10% от нормы, хотя по содержанию фолатов такая диета может значительно превышать нормальную суточную потребность. Несмотря на это, даже у строгих вегетарианцев  $V_{12}$ -дефицитная анемия развивается довольно редко.

Таблица 6.3.

*Частота встречаемости аутоиммунных заболеваний у пациентов с  $V_{12}$ -дефицитной анемией*

Нозологическая форма	Частота заболеваний (%)		Частота возникновения аутоиммунных заболеваний при $V_{12}$ -дефицитной анемии
	Контрольная группа	Больные с $V_{12}$ -дефицитной анемией	
Сахарный диабет	1,3–1,7	2,4	0,4
Гипертиреоз	–	1,8	2,4
Гипотиреоз	–	2,4	9
Витилиго	0,1	9	8



Тяжелая  $V_{12}$ -дефицитная анемия может возникнуть у новорожденных детей матерей-вегетарианок, особенно при грудном вскармливании. В таких случаях депо витамина  $V_{12}$  оказывается израсходованным уже с момента рождения. В дальнейшем дефицит нарастает в связи с незначительным количеством витамина  $V_{12}$  в грудном молоке, несмотря на отсутствие клинических симптомов дефицита витамина у матери.

Однако чаще всего  $V_{12}$ -дефицитная анемия развивается при сочетании ограниченного поступления витамина  $V_{12}$  с пищей с нарушениями его всасывания.

После гастрэктомии  $V_{12}$ -дефицитная анемия манифестирует в среднем через 5 лет (с колебаниями от 2 до 10 лет). Мегалобластная анемия может развиться и после субтотальной резекции желудка, несмотря на сохранение некоторого количества париетальных клеток, которые продуцируют внутренний фактор. Эта проблема преимущественно возникает у пожилых пациентов, которые были прооперированы по поводу язвы желудка много лет назад.

Малабсорбция витамина  $V_{12}$  обнаруживается также у 30–40% пациентов после субтотальной резекции желудка. Нарушение абсорбции менее выражено, чем после гастрэктомии, однако  $V_{12}$ -дефицитная анемия в отдаленные сроки после операции развивается в среднем у 20% больных. Одной из причин развития анемии является гастрит культуры желудка. Следует помнить, что наиболее часто после гастрэктомии и резекции желудка развивается железodefицитная анемия, которая часто сочетается с  $V_{12}$ -дефицитной и «маскирует» ее развитие.

Подвздошная кишка является основным местом всасывания витамина  $V_{12}$ , поэтому при ее заболеваниях (спру, региональный энтерит, резекция подвздошной кишки, дивертикулез и др.) и снижении абсорбции возможно развитие  $V_{12}$ -дефицитной анемии. Необходимо отметить, что при спру («тропический понос») чаще наблюдается комбинированный дефицит витамина  $V_{12}$  и фолиевой кислоты. Аналогичная ситуация не-

редко возникает после субтотальной резекции тонкой кишки. В норме содержимое тонкой кишки стерильно (микроорганизмы находятся в ней транзиторно, попадая с пищей или в результате рефлюкса через илеоцекальный клапан). При анатомических аномалиях тонкой кишки формируется постоянная бактериальная флора, состоящая из кишечных микроорганизмов (аэробных и анаэробных), поглощающих витамин  $B_{12}$ . Абсорбция витамина  $B_{12}$  может значительно ухудшаться в случае бактериального обсеменения тонкой кишки, обусловленного, как правило, некоторыми анатомическими аномалиями (дивертикулами, анастомозами, фистулами, слепыми петлями и карманами стриктур), при которых не происходит механической очистки содержимого тонкой кишки и недостаточно выражено антисептическое действие желудочного сока.

Лечение некоторыми антибиотиками (тетрациклин, метронидазол, линкомицин, бисептол) является довольно эффективным, и устраняет большинство бактерий, конкурентно поглощавших витамин  $B_{12}$ .

В связи с преимущественным всасыванием витамина  $B_{12}$  в подвздошной кишке ее резекция, шунтирование или хронические воспалительные заболевания могут приводить к его малабсорбции. Малабсорбция нередко наблюдается уже после резекции около 30 см подвздошной кишки и практически всегда — при резекции более 180 см. Резекция тощей кишки, напротив, обычно не влияет на величину абсорбции витамина  $B_{12}$ , но может ухудшать усвоение фолатов.

Мегалобластная анемия возникает у 20–40% пациентов с болезнью Крона с поражением подвздошной кишки (в связи с дефицитом как витамина  $B_{12}$ , так и фолиевой кислоты).

Нарушение абсорбции витамина  $B_{12}$  может развиваться при синдроме Золингера — Эллисона, что обусловлено низким рН химуса, поступающего в подвздошную кишку.

Конкурентное поглощение витамина  $B_{12}$  наблюдается при инвазии широким лентецом (дифиллоботриоз). Частота раз-

вития  $V_{12}$ -дефицитной анемии на фоне паразитарной инвазии выше в северных странах (например, в Финляндии 3% случаев пернициозной анемии связано с этой причиной).

У больных спру и целиакией малабсорбция приводит не только к дефициту различных нутриентов, но и к развитию мегалобластной анемии, главным образом вследствие дефицита фолиевой кислоты, реже — витамина  $V_{12}$ .

Малабсорбция витамина  $V_{12}$  может быть одним из проявлений синдрома Имерслунд — Гресбека. Это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется развитием в течение первых 7 лет жизни симптомов  $V_{12}$ -дефицитной анемии, а также персистирующей протеинурии. Синдром Имерслунд — Гресбека встречается редко (описано несколько сот случаев), однако это наиболее частая причина  $V_{12}$ -дефицитной анемии у младенцев и маленьких детей. Причина развития  $V_{12}$ -дефицитной анемии при этом синдроме — генетически обусловленное отсутствие абсорбции витамина  $V_{12}$ . При этом секреция внутреннего фактора не нарушается, антитела к внутреннему фактору не выявляются. Анемия успешно лечится препаратами витамина  $V_{12}$ , однако протеинурия, обусловленная врожденным дефектом канальцевого аппарата, персистирует.

В редких случаях развитие  $V_{12}$ -дефицитной анемии связано с тем, что внутренний фактор либо не связывается с витамином  $V_{12}$ , либо комплекс «внутренний фактор — витамин  $V_{12}$ » неспособен связываться с рецепторами энтероцитов. Такие пациенты имеют развернутую клинику  $V_{12}$ -дефицитной анемии, однако уровень желудочной секреции у них сохранен, антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору отсутствуют.

К развитию  $V_{12}$ -дефицитной анемии может приводить применение некоторых медикаментов (противотуберкулезные препараты, неомицин, колхицин, омепразол). При этом секреция внутреннего фактора не страдает; восстановление нормальной абсорбции витамина  $V_{12}$  наблюдается в среднем через две недели после отмены препарата.

Хронические заболевания поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью, в редких случаях сопровождаются малабсорбцией витамина  $B_{12}$  в связи с недостаточной продукцией панкреатических протеаз и уменьшением способности расщеплять R-протеины (транскобаламины I и III). У больных, находящихся на хроническом гемодиализе, также иногда происходит прогрессирующее уменьшение концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови. В обоих случаях показано назначение витамина  $B_{12}$ .

Нарушение абсорбции витамина  $B_{12}$  обнаруживается у 20–30% пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно при проведении противовирусной терапии. Гематологические признаки мегалобластной анемии, как правило, отсутствуют, однако наблюдается гиперсегментация нейтрофилов.

### ***Клиническая картина $B_{12}$ — дефицитной анемии***

Обычно заболевают лица старше 40 лет. Заболевание лиц моложе 20–25 лет и детей представляет большую редкость. Более широкое распространение этого вида анемии в скандинавских странах обусловлено тем, что заболевание чаще возникает у голубоглазых блондинов. Заболевание характеризуется цикличностью течения с периодами улучшения и ухудшения, особенно при отсутствии надлежащего лечения.

Классическая клиническая картина болезни складывается из следующей триады:

- нарушения со стороны пищеварительного тракта (желудочно-кишечный синдром);
- нарушения со стороны нервной системы (периферической и центральной);
- нарушения со стороны кроветворной системы.

Симптомы болезни развиваются незаметно. Уже за много лет до выраженной клинической картины болезни обнаруживаются признаки желудочной ахилии, а иногда и изменения со стороны нервной системы. Редко заболевание начинается внезапно, среди полного здоровья. В среднем от появления первых симптомов до постановки диагноза проходит более года.

Выделяют три степени тяжести заболевания: легкую (гемоглобин  $>90$  г/л), среднюю (гемоглобин от 70 до 90 г/л) и тяжелую (гемоглобин  $<70$  г/л). В большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью, когда у них выявляется анемия средней или тяжелой степени.

Обычно  $B_{12}$ -дефицитная анемия дебютирует анемическим синдромом (общая слабость, утомляемость, одышка при привычной физической нагрузке, сердцебиение), периферической нейропатией (парестезии, моторные и вестибулярные расстройства), трофическими расстройствами языка — так называемый *глоссит Хантера* (рисунок 6.3).



Рис. 6.3. Атрофия слизистой оболочки и сосочков языка при  $B_{12}$ -дефицитной анемии («глоссит Хантера»).

В связи с относительно медленным развитием заболевания выраженность анемии по данным лабораторных показателей нередко оказывается большей, чем можно было бы ожидать при анализе клинических данных. Исключение составляют пациенты, у которых нарастание неврологической симптоматики опережает развитие анемического синдрома (таблица 6.4).

Жалобы на состояние желудочно-кишечного тракта предъявляют 40–50% больных, причем наиболее часто имеются симптомы глоссита (неприятные ощущения или боли в полости рта, чувство «ошпаренного языка»). Иногда больные отмечают частичную потерю вкуса. Расстройство стула наблюдается, по разным данным, в 10–50% случаев. Все эти симптомы неспецифичны и могут встречаться при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, заболевания желчного пузыря, солидные опухоли).

У 20–30% пациентов возникают симметричные парестезии в нижних и/или верхних конечностях. В более тяжелых случаях развивается фуникулярный миелоз, проявляющийся нарушениями чувствительности и походки, при дальнейшем прогрес-

Таблица 6.4.

*Наиболее частые симптомы при первой манифестации  $V_{12}$ -дефицитной анемии*

Симптомы	Частота встречаемости %
Жалобы, обусловленные анемическим синдромом	58
Парестезии	13
Жалобы, связанные с состоянием желудочно-кишечного тракта	11
Болезненность слизистой оболочки полости рта или языка	5
Потеря массы тела	5
Шаткость походки	3
Другие симптомы	3

сировании могут возникать расстройства мочеиспускания, нарушения зрения.

Кроме того, у 20% больных отмечается повышение температуры тела, чаще до субфебрильных цифр, нормализующейся на фоне адекватного лечения.

Из анамнеза следует выяснить наличие гастрэктомии, резекции желудка или тонкой кишки, энтерита и других заболеваний тонкой кишки, дифиллоботриоза, злокачественных новообразований, характер принимавшихся медикаментов. В семейном анамнезе нередко отмечаются  $V_{12}$ -дефицитная анемия или заболевания щитовидной железы.

Внешний вид больного характеризуется резкой бледностью кожи с лимонно желтым оттенком и субиктеричностью склер. Несмотря на часто выявляющуюся тромбоцитопению, проявления геморрагического синдрома встречаются крайне редко, поскольку функция тромбоцитов не нарушена.

У 30–40% пациентов наблюдаются объективные признаки глоссита: алый язык с участками воспаления, сглаженными, реже атрофированными сосочками — так называемый «лакированный» язык. В некоторых случаях по краям языка или на его поверхности обнаруживаются пятна гиперемии. Пальпация языка болезненна. Нередко отмечается снижение аппетита и массы тела. У 10–20% больных может отмечаться незначительное увеличение печени и селезенки (чаще при инструментальном исследовании).

При исследовании сердечно-сосудистой системы, при выраженной анемии, обнаруживаются тахикардия, ослабление I тона и систолический шум на верхушке сердца, шум «волчка» на яремных венах.

Изменения со стороны нервной системы выявляются в среднем у 30% больных. В связи с улучшением диагностики тяжелые неврологические нарушения в настоящее время довольно редки. Выраженность неврологических нарушений не всегда коррелирует с выраженностью анемии. Около 1/4 больных

обращаются за медицинской помощью в связи с изменениями со стороны нервной системы (до развития анемического синдрома, когда в гемограмме может отмечаться лишь гиперсегментация нейтрофилов).

В начале заболевания пациент отмечает парестезии, объективно могут обнаруживаться нарушения температурной и тактильной чувствительности. В далеко зашедших случаях обращает внимание походка больных: они передвигаются неуверенно, широко расставляют ноги. При прогрессировании фуникулярного миелоза появляются нарастающая слабость, спазмы конечностей, при неврологическом обследовании выявляется снижение вибрационной чувствительности, неустойчивость в позе Ромберга, повышение сухожильных рефлексов, клонус, симптом Бабинского. Длительный дефицит витамина  $B_{12}$  приводит к нарушению зрения в виде офтальмоплегии, ретробульбарному невриту. Могут развиваться тяжелые ментальные нарушения в виде галлюцинаторно-бредового и параноидного синдромов, деменции.

При успешном лечении  $B_{12}$ -дефицитной анемии функциональные неврологические изменения полностью купируются, однако признаки фуникулярного миелоза окончательно не исчезают.

Необходимо отметить, что в настоящее время классическая картина  $B_{12}$ -дефицитной анемии наблюдается достаточно редко. У большинства пациентов заболевание характеризуется только анемическим синдромом, который чаще всего является единственным проявлением даже при анемии тяжелой степени.

### *Лабораторные и инструментальные данные*

*Клинический анализ крови* при  $B_{12}$ -дефицитной анемии имеет важное диагностическое и прогностическое значе-



ние. Характерные изменения гемограммы при  $V_{12}$ -дефицитной анемии включают гиперхромную макроцитарную анемию, лейкопению, тромбоцитопению, анизоцитоз, пойкилоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы «вправо» (гиперсегментированные нейтрофилы больших размеров в мазке крови).

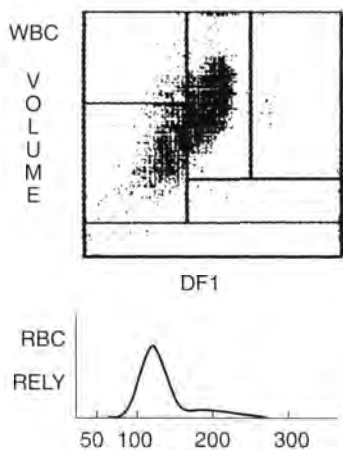
В большинстве случаев (за исключением пожилых больных, у которых заболевание дебютирует появлением или учащением приступов стенокардии) клиническая симптоматика появляется при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л. Нередко пациент впервые попадает к врачу при концентрации гемоглобина 30–40 г/л и ниже.

Морфологическим субстратом гиперхромии являются большие, богатые гемоглобином макроциты и мегалоциты; последние, достигая в диаметре 12–14 мкр и больше, являются конечным продуктом мегалобластного кроветворения.

Гиперхромия проявляется повышением величины МСН более 35 пг или цветового показателя более 1,1. Отмечается также увеличение МСV более 100 фл, а нередко более 120 фл. При сочетании  $V_{12}$ -дефицитной, железодефицитной анемии или анемии хронического воспаления, а также талассемии МСV может оставаться в пределах нормы. Типичные изменения в гемограмме, выполненной при помощи гематологического анализатора, представлены на рисунок 6.4.

При просмотре мазка крови выявляются макроцитоз (диаметр эритроцитов 9–12 мкм), мегалоцитоз (более 12 мкм), анизоцитоз, пойкилоцитоз, овалоцитоз, единичные нормоциты и мегалобласты (рисунок 6.5.).

Мегалобласты подвергаясь разрушению (карио- и циторексис) образуют шизоциты (осколки эритроцитов). В эритроцитах часто обнаруживаются включения (тельца Жолли, кольца Кебота, пылинки Вейденрейха, базофильная пунктация). Вопреки существующему мнению, появление нормобластов наблюдается редко.



WBC	12.1	H		
	%		#	
NE	71.1	H	8.5	H
LY	15.9	L	1.9	
MO	3.3		0.5	
EO	0.5	L	0.1	
BA	8.7	H	1.1	H
RBC	2.69	L		
HGB	10.6	L		
HCT	31.6	L		
MCV	117.6	H		
MCH	39.6	H		
MCHC	33.7			
RDW	14.1			
PLT	5.78	H		
MPV	7.2	L		

Рис. 6.4. Типичные изменения гемограммы при мегалобластной анемии.

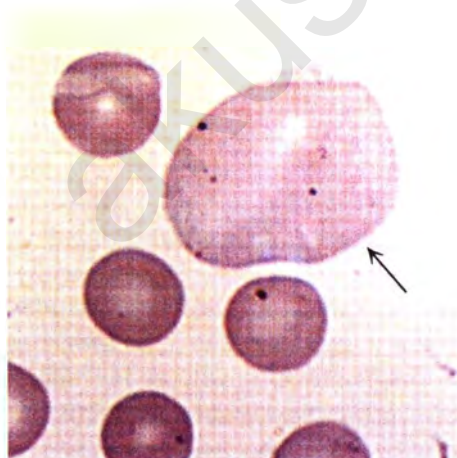


Рис. 6.5. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .

Мегалоцит, гиперхромия эритроцитов.

Продолжительность жизни эритроцитов при  $V_{12}$ -дефицитной анемии снижена и составляет в среднем 25–75 дней (в норме — 120 дней). В наибольшей степени это обусловлено внутрисосудистым гемолизом вследствие неполноценности самих эритроцитов; нельзя исключить наличие в плазме крови больных так называемого гемолитического фактора, ускоряющего гемолиз не только эндогенных, но и перелитых донорских эритроцитов.

Иногда макроцитоз персистирует в течение нескольких лет до развития анемии. Количество ретикулоцитов при  $V_{12}$ -дефицитной анемии снижено, реже в пределах нормы. Выраженное увеличение количества ретикулоцитов (до 200–3000/100 и более) развивается через 5–8 дней лечения витамином  $V_{12}$  и подтверждает диагноз (ретикулоцитарный криз). У многих больных отмечается лейкопения, причем ее выраженность обычно коррелирует со степенью анемии. При умеренной анемии количество лейкоцитов практически всегда более  $3 \times 10^9/\text{л}$ , при тяжелой — может уменьшаться до  $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$ . Часто выявляется сдвиг лейкоцитарной формулы «вправо» (гигантские сегментоядерные нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами) (рисунок 6.6). Ранним признаком дефицита  $V_{12}$ , предшествующим развитию макроцитоза, является увеличение уровня миелопероксидазы нейтрофилов. В ряде случаев снижено количество тромбоцитов (иногда до  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ ). Иногда встречаются уродливые, в том числе гигантские формы тромбоцитов. Может увеличиваться время кровотечения и ретракция кровяного сгустка.

Миелограмма при  $V_{12}$  — дефицитной анемии весьма динамична и представляет все «переходные стадии от резко выраженной «эмбрионализации» костного мозга до картины, приближающейся к нормальному кроветворению» (И.А. Кассирский). В миелограмме при нормальном или повышенном количестве миелокариоцитов отмечаются выраженная гиперплазия эритроидного ростка и мегалобластический тип кроветворения (клетки эритроидного ряда больших размеров, созревание ядра отстает от гемоглобинизации цитоплазмы), рисунок 6.7.

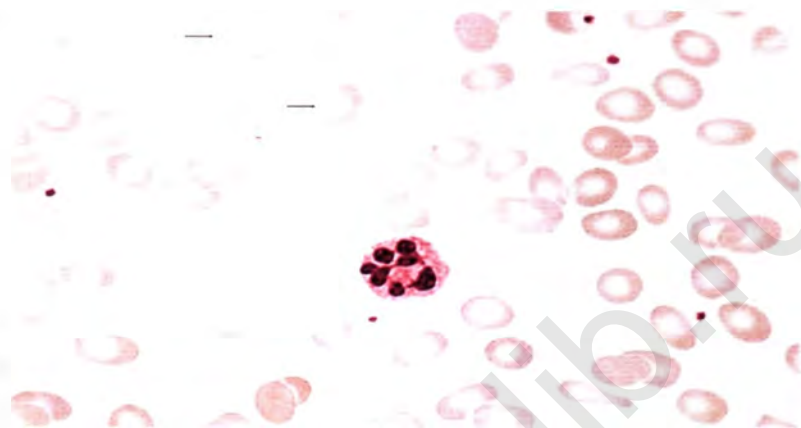


Рис. 6.6. Овальные макроциты, выраженные анизоцитоз и пойкилоцитоз.  
В центре нейтрофил с гиперсегментированным ядром.

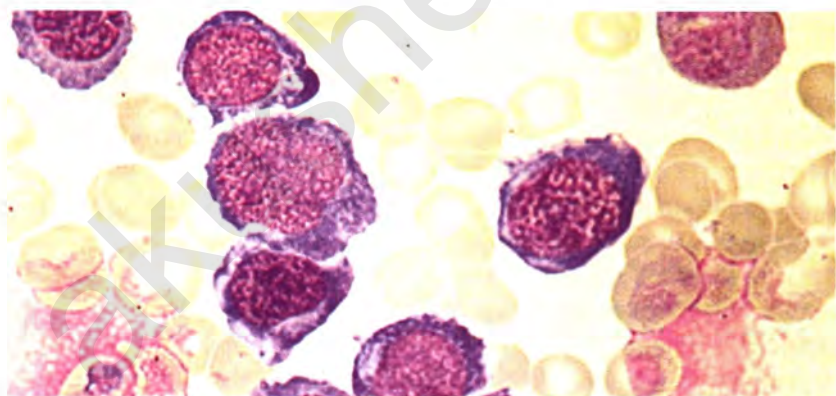


Рис. 6.7. Мазок костного мозга, окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .  
Мегалобластный тип кроветворения.

В костном мозге преобладают базофильные формы эритроидных клеток («синий костный мозг»), рисунок 6.8.

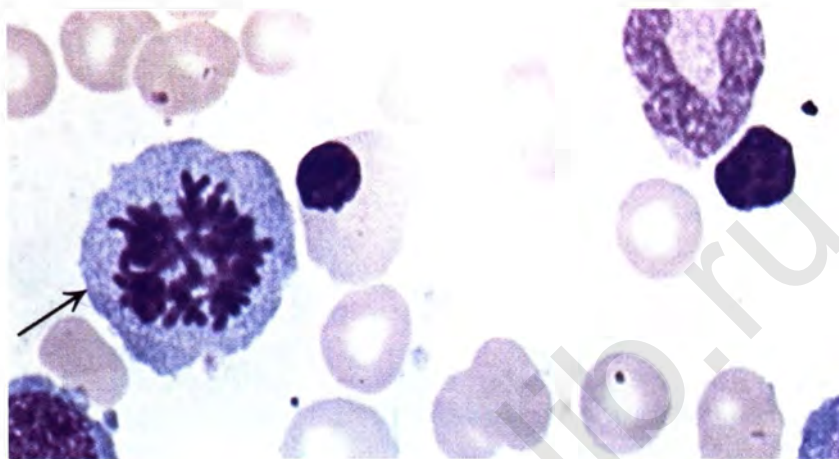
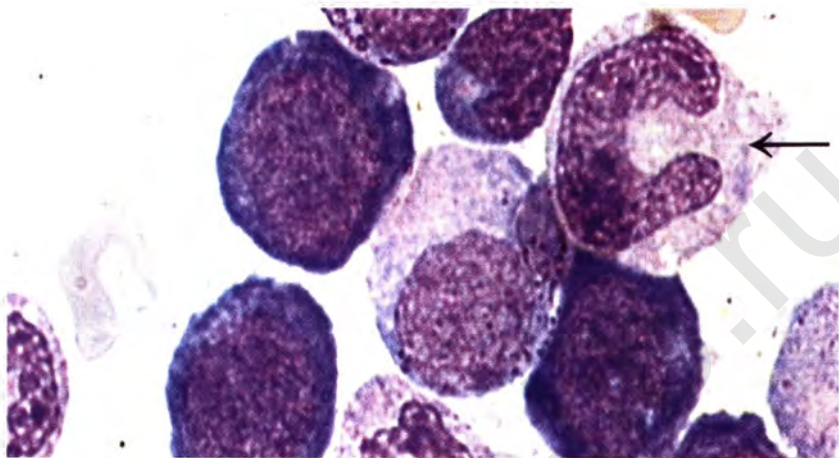


Рис. 6.8. Мазок костного мозга. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ . Мегалобластный тип кроветворения с преобладанием базофилов «синий костный мозг». Эритроидный митоз.

Также увеличено количество ядросодержащих клеток эритроидного ряда, разрушающихся в костном мозге (неэффективный эритропоэз), обнаруживаются гигантские полисегментированные нейтрофилы, рисунок 6.9.

В связи с гиперплазией эритроидного ростка лейкоэритробластическое соотношение составляет 1:1 и менее. В ряде случаев уменьшается количество мегакариоцитов, встречаются гигантские мегакариоциты с нарушением отщепления тромбоцитов.

Исследование миелограммы информативно только до начала лечения витамином  $B_{12}$ . В аспирате костного мозга, полученного даже после однократной инъекции этого препарата, исчезают мегалобласты, а мегалобластический тип кроветворения сменяется нормобластическим. В то же время сохраняются патологические качественные изменения клеток нейтрофильного ряда (гигантские миелоциты, метамиелоциты и гиперсег-



**Рис. 6.9.** Мазок костного мозга. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .  
*Мегалобластный тип кроветворения, гигантский палочкоядерный нейтрофил.*

ментированные сегментоядерные нейтрофилы), что помогает врачу-лаборанту поставить правильный диагноз.

*Биохимические исследования* позволяют определить, снижение концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови ниже 200 нг/л. Несмотря на важность этого теста, следует иметь в виду возможность ложного повышения (технические погрешности, увеличение связывания витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови при заболеваниях печени, хроническом миелолейкозе и др.) и ложного понижения концентрации витамина  $B_{12}$  (дефицит фолиевой кислоты, множественная миелома, апластическая анемия, беременность, прием контрацептивов, антибиотиков, антагонистов фолиевой кислоты, дефицит транскобаламина I и др.). В этой связи всем первичным пациентам показано проведение стеральной пункции и подсчет миелограммы. Для  $B_{12}$ -дефицитной анемии, кроме того, характерно повышение уровня метилмалоновой кислоты в моче. Часто выявляется уме-



*ренная гипербилирубинемия* за счет свободного (непрямого) билирубина вследствие повышенного разрушения эритроцитов и их предшественников. Уровень *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) повышен практически у всех больных и нарастает по мере увеличения тяжести заболевания. Концентрация ЛДГ в сыворотке крови у больных  $V_{12}$ -дефицитной анемии значительно выше, чем при гемолитической анемии. Уровень 1-й фракции ЛДГ выше, чем 2-й (при гемолитической анемии наблюдается обратное соотношение). Повышение содержания ЛДГ обусловлено преимущественно разрушением клеток в костном мозге вследствие неэффективного эритропоэза. При адекватной терапии концентрация ЛДГ обычно нормализуется через 1–2 недели. У больных  $V_{12}$ -дефицитной анемией отмечается изменение активности ряда других ферментов: повышение уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, альфа-гидроксибутиратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы, снижение содержания щелочной фосфатазы и холинэстеразы. Нередко уменьшается также уровень фосфолипидов и холестерина. Уровень *сывороточного железа* в норме или несколько повышен (при сочетании  $V_{12}$ -дефицитной и железodefицитной анемии нередко снижен). Количество сидеробластов в костном мозге и запасы железа в макрофагах нередко увеличены. При этом общая железосвязывающая способность сыворотки может быть незначительно снижена. При лечении витамином  $V_{12}$  уровень железа сыворотки может снижаться в связи с нарастанием продукции эритроцитов и увеличением потребности в железе для синтеза гемоглобина.

*Инструментальные исследования* ограничиваются как правило фиброгастроскопией, которая позволяет подтвердить диагноз атрофического гастрита как основной причины дефицита витамина  $V_{12}$  и исключить опухоль желудка, а также колоноскопией. При исследовании желудочной секреции у большинства больных выявляется резистентная к гистамину ахлоргидрия.

*Гистологическое исследование* эпителия полости рта, выявляют морфологические изменения сходны с наблюдающимися в эритроидных клетках-предшественниках: клетки и их ядра необычно крупные, с менее грубым, чем в норме, хроматином, иногда с множественными ядрышками. Клетки слизистой оболочки желудка приблизительно в два раза превышают нормальные размеры. Их ядерные мембраны имеют складчатую структуру, цитоплазма увеличена в объеме и более вакуолизирована и гранулирована, чем в норме.

У некоторых пациентов, умерших при рецидиве заболевания, наблюдается выраженная атрофия и резкое истончение стенки верхних двух третей желудка (до толщины пергамента). При морфологическом исследовании слизистой оболочки дна и тела желудка единственными клеточными элементами в этих случаях являются клетки поверхностного эпителия и единичные слизеобразующие клетки; отсутствуют главные и обкладочные клетки, фиброз, лейкоцитарная инфильтрация и другие признаки предшествующего воспаления. Характерными изменениями слизистой тонкой кишки является укорочение ворсинок, уменьшение количества митозов в криптах, а также выраженная клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

Общий объем *желудочной секреции* значительно снижен и не превышает 15 мл/час (т. е. приблизительно 10% от нормы). Проведение пробы с гистамином не приводит к увеличению секреции (ахлоргидрия). Значение базального рН всегда выше 6,0 (обычно выше 7,0). При назначении гистамина рН не изменяется, а иногда даже возрастает.

Характерной чертой  $V_{12}$ -дефицитной анемии является чрезвычайно низкая продукция *внутреннего фактора* или его полное отсутствие. Нормальное содержание внутреннего фактора в желудочном соке после стимуляции гистамином при использовании иммунологических методов составляет от 2000 до 18000 Ед./ч. При обследовании большого количества больных



установлено, что в 2/3 случаев продукция внутреннего фактора отсутствует, а у остальных пациентов — не превышает 150 Ед./ч (для адекватной абсорбции витамина  $B_{12}$  уровень продукции должен составлять не менее 500 Ед./ч).

Содержание пепсина в желудочном соке и пепсиногена в моче обычно также снижено. Уровень гастрина в сыворотке крови у 60–95% больных увеличен, что способствует развитию гипергликемии и потенцирует секрецию инсулина.

*Исследование кала* при  $B_{12}$ -дефицитной анемии необходимо для исключения инвазии широким лентецом.

Также, больным  $B_{12}$ -дефицитной анемией, показана консультация *невропатолога* для оценки неврологического статуса (диагностика фуникулярного миелоза и оценка тяжести выявленных неврологических изменений).

## **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Диагноз  $B_{12}$  дефицитной анемии основывается на выявлении у больного с гиперхромной макроцитарной анемией:

- мегалобластического типа кроветворения;
- изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (глоссит, атрофический гастрит);
- изменений со стороны нервной системы (парестезии, нарушения чувствительности, фуникулярный миелоз).

До настоящего времени заболевание далеко не всегда диагностируется своевременно. Основная причина ошибок заключается в том, что врачи нередко назначают комбинированную медикаментозную терапию (препараты железа, поливитамины, содержащие фолиевую кислоту, инъекции витамина  $B_{12}$ ), основываясь только на показателях периферической крови. Стремление «привести к норме» показатели гемограммы до установления причины анемии приводит к диагностическим

ошибкам, которые могут быть чреваты тяжелыми последствиями для больного.

Затруднения в трактовке гематологических показателей могут быть обусловлены сочетанием железodefицитной и  $B_{12}$ -дефицитной анемии. В этих случаях показатели периферической крови не столь демонстративны (цветовой показатель и эритроцитарные индексы обычно в пределах нормы). И даже исследование уровня витамина  $B_{12}$  не всегда отражает его истинное количество в организме (таблица 6.5).

Нередко больным  $B_{12}$ -дефицитной анемией ошибочно ставится диагноз гемолитической анемии в связи с повышением уровня билирубина. Вероятность этой ошибки увеличивается, если исследование периферической крови проводится на фоне лечения витамином  $B_{12}$  или фолиевой кислотой (на этом фоне отмечаются значительный ретикулоцитоз, нормальный уровень лейкоцитов и тромбоцитов, умеренный нормоцитоз и полихромазия). В данной ситуации правильной диагностике помогает оценка качественных изменений эритроцитов (ма-

Таблица 6.5.

*Причины ложных изменений уровня витамина  $B_{12}$* 

Характер изменений	Причины
Ложно низкий уровень кобаламина при отсутствии истинного дефицита	Сопутствующий дефицит фолатов (примерно у 1/3 пациентов)
	Множественная миелома
	Дефицит транскобаламина I
	Лечение большими дозами витамина С
Ложно повышенный уровень кобаламина при истинном дефиците	Увеличение связывания кобаламина с переносчиками (транскобаламином I и II при миелопролиферативных заболеваниях, гепатомах и т.д.)
	Увеличение продукции транскобаламина II при аутоиммунных заболеваниях, хроническом моноцитарном лейкозе и злокачественных лимфомах
	Высвобождение кобаламина из гепатоцитов при хронических заболеваниях печени

кроцитоз) и нейтрофилов в препаратах периферической крови и костного мозга (гигантские гиперсегментированные нейтрофилы).

В ряде случаев при  $B_{12}$ -дефицитной анемии отмечается выраженная лейкопения (до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитопения (до  $50 \times 10^9/\text{л}$  и даже менее), что заставляет предполагать *апластическую анемию*. Однако цитологическое и гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия), а также динамика гематологических показателей (нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов через 7–10 дней лечения витамином  $B_{12}$ ) позволяют поставить правильный диагноз.

Характерные для  $B_{12}$ -дефицитной анемии изменения периферической крови (панцитопения, макроцитоз) и костного мозга (мегалобластический эритропоэз) могут встречаться и при некоторых вариантах *острых лейкозов и миелодиспластических синдромах*. В этом случае правильной диагностике помогает комплексная оценка показателей периферической крови и миелограммы. Так при остром эритромиелозе в периферической крови наблюдаются бластемия, ретикулоцитоз и нормоцитоз; при миелодиспластических синдромах, в зависимости от варианта — нейтропения с относительным лимфо- и моноцитозом, абсолютный моноцитоз, бластемия. В миелограмме при остром эритромиелозе отмечаются бластоз и патологические клетки эритроидного ряда, при миелодиспластических синдромах — картина дисгемопоэза, в ряде случаев в сочетании с бластозом или моноцитозом. Нередко для исключения острого лейкоза и миелодиспластических синдромов необходимы и другие исследования (цитохимические, цитогенетические, иммунофенотипирование).

Следует помнить о необходимости дифференциальной диагностики между  $B_{12}$ -дефицитной и *фолиеводефицитной анемией*. Клинические проявления дефицита кобаламина и фолатов практически идентичны, однако различия в симптоматике все же имеются. С большой вероятностью дефицит фолатов мож-

но предполагать при изучении анамнеза в течение последних 6 месяцев (алкоголизм, цирроз печени, беременность и т. д.) и физикального исследования. При дефиците витамина  $B_{12}$  заболевание в ряде случаев дебютирует не с гематологической, а с неврологической симптоматики (парестезии, нарушения проприоцептивной чувствительности), чего практически не наблюдается при дефиците фолиевой кислоты (за исключением нейропатии на фоне алкогольной энцефалопатии и других проявлений алкоголизма).

Назначение больному  $B_{12}$ -дефицитной анемией фолиевой кислоты часто приводит к улучшению гематологических показателей, однако этот ответ неполный и временный. Кроме того, при неадекватном лечении  $B_{12}$ -дефицитной анемии неврологическая симптоматика продолжает прогрессировать. На последнем этапе необходимо установить причину  $B_{12}$ -дефицитной анемии (атрофический гастрит, заболевания тонкой кишки, глистная инвазия и т.д.).

## *Лечение*

До внедрения в клиническую практику витамина  $B_{12}$  пернициозная анемия была фатальным заболеванием. В ряде случаев удавалось получить ремиссию с помощью эмпирического подбора продуктов питания, трансфузионной терапии или спленэктомии, однако в последующем заболевание рецидивировало и приводило к летальному исходу, который наступал в среднем через 1–3 года с момента диагностики.

Для профилактики  $B_{12}$ -дефицитной анемии следует включать в рацион животный белок (субпродукты, говядина, рыба, сыр, яйца, молоко). При манифестации заболевания необходимо назначение витамина  $B_{12}$ . В случае глистной инвазии дополнительно следует провести дегельминтизацию.

У пациентов с  $B_{12}$ -дефицитной анемией запас витамина  $B_{12}$  составляет не более 0,5 мг (вместо 3,0 мг в норме). Важно отметить, что однократного введения даже очень большой дозы витамина  $B_{12}$  недостаточно для восстановления его резервов в организме. В связи с этим, несмотря на то, что введение больших доз препарата безвредно, методом выбора является длительное лечение малыми дозами.

Для лечения используются два препарата: оксикобаламин и цианкобаламин. В России обычно применяется цианкобаламин, который назначается подкожно или внутримышечно в дозе 200–400 мкг 1 раз в сутки в течение 4–5 недель. При развитии фуникулярного миелоза ежедневная доза витамина  $B_{12}$  может быть увеличена до 1000 мкг. При адекватной терапии отчетливое улучшение самочувствия и нормализация картины костного мозга наступает уже через 2–3 дня лечения, ретикулоцитарный криз (повышение уровня ретикулоцитов в периферической крови в среднем до 200–300%) развивается через 5–8 дней. Выраженность ретикулоцитоза обычно обратно пропорциональна степени анемии до начала лечения (таблица 6.6.).

При использовании недостаточных доз витамина  $B_{12}$  или наличии сопутствующих заболеваний (в том числе инфекции-

Таблица 6.6.

*Выраженность ретикулоцитарного криза при различном количестве эритроцитов до начала лечения  $B_{12}$ -дефицитной анемии*

Исходное количество эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	Выраженность ретикулоцитарного криза (%)
<1,0	500–700
1,0–1,49	360–470
1,5–1,99	250–340
2,0–2,49	150–220
2,5–2,9	100–160
3,0–3,6	40–90

онных), ретикулоцитоз может быть незначительным, а время его наступления — отсроченным.

Уже в первые 6–10 часов, после первого введения препарата, количество мегалобластов в костном мозге значительно снижается. Признаки неэффективного гемопоэза исчезают через сутки после начала лечения. Через 24–48 часов восстанавливается нормобластический тип кроветворения, в основном за счет появления новых генераций эритроидных клеток. Большинство мегалобластов разрушается и утилизируется в костном мозге; гигантские гиперсегментированные клетки нейтрофильного ряда сохраняются в течение недели и более (это может использоваться для ретроспективной диагностики заболевания).

Темпы нормализации показателей периферической крови также зависят от степени анемии. Однако даже в тяжелых случаях нормализация уровня гемоглобина, эритроцитов, MCV и MCH происходят в течение месяца, восстановление нормального количества лейкоцитов и тромбоцитов — через неделю, гиперсегментация нейтрофилов исчезает через 2 недели.

Уровень сывороточного железа снижается до нормы или ниже через 24–48 часов после начала лечения. В некоторых случаях концентрация железа может уменьшаться медленнее, в течение нескольких недель. Аналогично изменяется уровень фолатов в сыворотке крови: в течение первых суток отмечается его значительное снижение (в среднем с 15,0 до 5,5 мкг/л), после чего в последующие две недели наблюдается постепенное восстановление их концентрации.

Уровень билирубина нормализуется в течение 3–4 недель, ЛДГ — через 1–2 недели. У пожилых пациентов на фоне лечения может развиваться гипокалиемия, которая способствует возникновению нарушений сердечного ритма. Обычно уровень калия нормализуется в течение 1–2 недель. Назначение витамина В<sub>12</sub> приводит к ремиссии у всех больных В<sub>12</sub>-дефицитной

анемией. Неэффективность терапии в течение нескольких недель свидетельствует о неправильном диагнозе и требует дообследования для уточнения генеза анемического синдрома. Отсутствие эффекта может быть связано с разнообразными причинами:

- неправильный диагноз;
- комбинированный дефицит (витамина  $B_{12}$  и фолатов, витамина  $B_{12}$  и железа);
- нераспознанная гемоглобинопатия (серповидноклеточная анемия, талассемия);
- сопутствующая анемия хронических заболеваний;
- гипотиреоз.

В редких случаях витамин  $B_{12}$  может назначаться перорально (при аллергических реакциях на парентеральное введение, нарушениях гемостаза, которые делают нежелательными ежедневные инъекции). Пероральный прием витамина  $B_{12}$  также может быть рекомендован в качестве поддерживающей терапии на амбулаторном этапе. При решении проводить лечение витамином  $B_{12}$  перорально необходимо помнить, что абсорбируется лишь около 1% препарата. Ежедневная доза витамина  $B_{12}$  должна составлять не менее 1 мг (препарат следует принимать с фруктовым соком). Имеются сообщения об испытании других путей введения витамина  $B_{12}$  (например, интраназального), однако необходимы дальнейшие исследования для определения их эффективности.

Трансфузии эритроцитарной массы больным с тяжелой  $B_{12}$ -дефицитной анемией проводятся только по жизненным показаниям (при гипоксических и циркуляторных расстройствах, а также выраженной сердечной и легочной недостаточности), преимущественно у пожилых пациентов.

Лечение витамином  $B_{12}$  через несколько месяцев приводит к устранению ряда неврологических изменений, в том числе парестезии. Развившийся фуникулярный миелоз до конца не регрессирует.

Чем короче период с момента появления неврологической симптоматики до начала терапии, тем больше вероятность их исчезновения на фоне лечения. Как правило, неврологические нарушения исчезают полностью, если с момента их манифестации прошло менее трех месяцев. В более отдаленные сроки выраженность симптомов несколько снижается, однако их полной редукции не отмечается. Для оценки максимального эффекта необходимо наблюдение в течение полугода. Симптоматика, сохраняющаяся через 12 месяцев после начала лечения, необратима.

После достижения ремиссии для предупреждения рецидива необходима поддерживающая терапия, которая проводится в течение всей оставшейся жизни и включает ежемесячное введение 200–400 мкг витамина  $B_{12}$ . Если устранена причина развития заболевания (например, проведена успешная дегельминтизация), поддерживающей терапии обычно не требуется. Для оценки адекватности поддерживающей терапии может использоваться определение уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови.

При прекращении введения препаратов витамина  $B_{12}$  неизбежно развивается рецидив заболевания. Это может быть связано с отказом больного от лечения либо с ситуациями, отвлекающими внимание пациента от необходимости продолжения терапии (развитие интеркуррентных заболеваний, хирургическое лечение). Другой важной причиной рецидива является недостаточно подробное разъяснение врачом необходимости и особенностей проведения поддерживающей терапии. Поэтому чрезвычайно важно должным образом проинформировать пациента и его родственников о необходимости продолжать лечение и после исчезновения клинических проявлений  $B_{12}$ -дефицитной анемии. В любом случае, при прекращении введения витамина  $B_{12}$  развитие рецидива неизбежно, однако время его возникновения варьирует от 2 до 10 лет (в среднем — 5 лет). Это связано с характером сопутствующих заболеваний, количеством депонированного в организме витамина  $B_{12}$  и степени дефицита внутреннего фактора.



При развитии рецидива с развернутой гематологической и клинической симптоматикой концентрация витамина  $V_{12}$  в сыворотке крови снижается до 70–150 нг/л. Одним из ранних критериев рецидива может быть макроцитоз, появление которого предшествует развитию анемического синдрома.

К наиболее серьезным отдаленным осложнениям  $V_{12}$ -дефицитной анемии относятся злокачественные опухоли желудка. В целом частота развития рака желудка у больных  $V_{12}$ -дефицитной анемией в 2–5 раз выше, чем в общей популяции.

Кроме того, у пациентов с  $V_{12}$ -дефицитной анемией повышен риск развития колоректального рака (особенно в течение первых 5 лет от момента диагностики) и карциноидных опухолей тонкой кишки.

Связь пернициозной анемии с другими гематологическими заболеваниями не столь очевидна, однако в литературе имеются описания случаев сочетания  $V_{12}$ -дефицитной анемии с острым лейкозом, истинной полицитемией, аутоиммунной тромбоцитопенией, аутоиммунной гемолитической анемией.

## *Резюме*

1.  $V_{12}$ -дефицитная («пернициозная») анемия развивается в результате дефицита внутреннего фактора в желудочном соке.
2. Развитие  $V_{12}$ -дефицитной анемии обусловлено отсутствием выработки внутреннего фактора, реже – другими причинами, приводящими к дефициту витамина  $V_{12}$  (операции на желудке, заболевания тонкой кишки, дифиллоботриоз, мальабсорбция внутреннего фактора).
3. Классическая клиническая картина  $V_{12}$ -дефицитной анемии включает три основных синдрома: анемический, поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

4. Диагноз  $B_{12}$ -дефицитной анемии основывается на наличии:
- клинических синдромов (анемического, желудочно-кишечного, неврологических расстройств);
  - лабораторных данных (гиперхромная макроцитарная анемия (МСН более 35 пг, MCV более 100 фл, нередко более 120 фл), часто в сочетании с лейкопенией, сдвигом лейкоцитарной формулы «вправо» (гигантские гиперсегментированные нейтрофилы) и тромбоцитопенией; мегалобластический тип кроветворения в миелограмме; снижения содержания витамина  $B_{12}$  в сыворотке).
5. Лечение и профилактика:
- полноценная диета, содержащая белок животного происхождения;
  - витамин  $B_{12}$  (цианкобаламин) по 200–400 мкг 1 раз в сутки в течение 4–5 недель (критерий эффективности — ретикулоцитарный криз через 5–8 дней; отсутствие эффекта свидетельствует о неправильном диагнозе);
  - пожизненное поддерживающее введение витамина  $B_{12}$  (200–400 мкг ежемесячно);
  - трансфузии эритроцитарной массы по жизненным показаниям.

## **ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ**

Анемии, обусловленные дефицитом фолиевой кислоты, сопровождаются мегалобластическим типом кроветворения, гиперхромией и макроцитозом эритроцитов, нередко — снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Неврологическая симптоматика при фолиево-дефицитных анемиях отсутствует, однако могут развиваться психические расстройства.

## Обмен фолиевой кислоты

Молекула фолиевой кислоты состоит из трех частей: птеридина, р-аминобензойной и глутаминовой кислоты (рисунок 6.10). Фолиевая кислота активна в виде производных тетрагидрофолиевой кислоты.

Фолаты синтезируются высшими растениями и микроорганизмами. Наибольшее количество фолиевой кислоты содержится в зеленых овощах, дрожжах и паренхиматозных органах (печени и почках). Основными источниками поступления фолатов являются овощи, фрукты, зерновые и молочные продукты (за исключением козьего молока). Фолиевая кислота обладает хорошей биодоступностью (из большинства продуктов усваивается 40–70% фолатов), однако в связи с термолабильностью 50–95% фолиевой кислоты разрушается в процессе приготовления пищи. Минимальная ежедневная потребность в фолатах составляет 50–100 мкг.

Абсорбция фолатов происходит преимущественно в тощей кишке (рисунок 6.11).

При этом полиглутаматы конвертируются в моноглутаматы, которые абсорбируются диффузией или активным транспортом. Концентрация фолатов в сыворотке крови

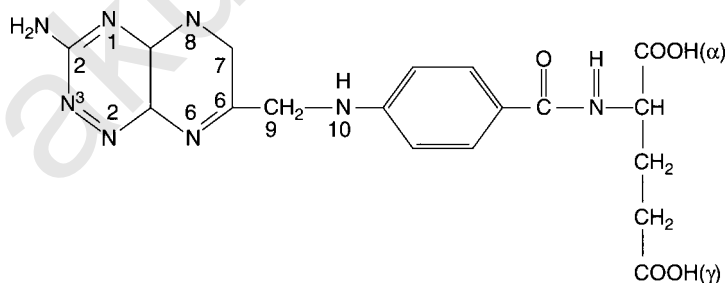


Рис. 6.10. Химическая структура фолиевой кислоты.

Поступление фолатов с пищей

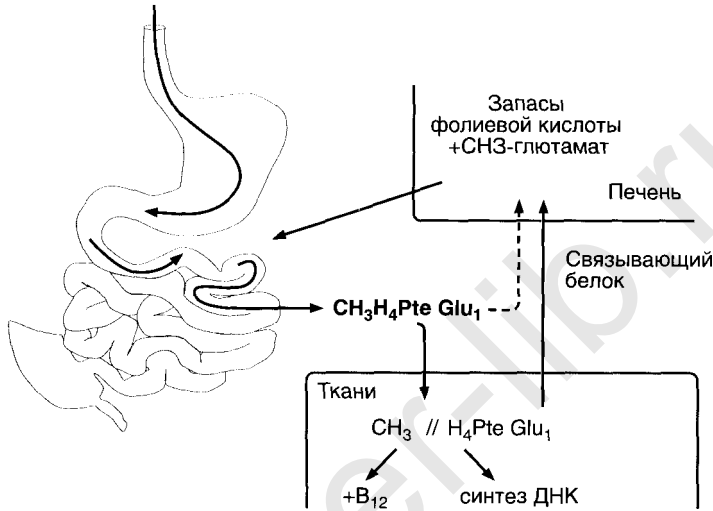


Рис. 6.11. Абсорбция и поступление в ткани фолиевой кислоты.

в норме составляет 6–21 мкг/л, в эритроцитах — 160–640 мкг/л. Основным депо фолиевой кислоты является печень. В клетках печени фолиевая кислота находится в неактивном состоянии (в виде тетрагидрофолиевой кислоты) и переходит в активную форму по мере метаболических потребностей клеток. Выведение фолиевой кислоты из организма происходит преимущественно с мочой, в меньшей степени с калом.

В отличие от витамина B<sub>12</sub>, запасы фолиевой кислоты в организме невелики и при исключении фолатов из пищи истощаются через 3–4 недели.

Коэнзимы фолиевой кислоты необходимы для образования пуринового ядра, катаболизма гистидина в глютаминовую кислоту, биосинтеза метионина.

## *Этиология и патогенез*

Важнейшей если не основной причиной дефицита фолиевой кислоты является ее недостаточное поступление с пищей. При прекращении поступления фолатов в организм снижение их уровня в сыворотке крови наблюдается уже через 2 недели, в эритроцитах — через 18–20 дней, в течение 4-х месяцев возникают признаки мегалобластического кроветворения, а через 5 месяцев развивается анемия.

Пищевой дефицит фолатов чаще всего наблюдается в Индии, Юго-Восточной Азии и странах Африки. Это обусловлено как низким экономическим уровнем этих регионов, так и национальными особенностями питания (преобладание крахмала и зерновых продуктов при низком содержании мяса, рыбы и зеленых овощей). Пищевой дефицит фолатов в других странах чаще всего наблюдается у бедных слоев населения, лиц пожилого и старческого возраста (экономические причины в сочетании с хроническими заболеваниями и приемом медикаментов, что приводит не только к снижению поступления, но и к малабсорбции фолиевой кислоты). Дефицит фолиевой кислоты отмечается у 8–10% пожилых людей.

Другой частой причиной дефицита фолиевой кислоты является ее повышенное потребление (алкоголизм, цирроз печени, беременность, детский возраст, заболевания с быстрой клеточной пролиферацией).

Мегалобластная анемия развивается у 20–40% соматических больных, страдающих также хроническим алкоголизмом и у 1–4% «амбулаторных» алкоголиков. Определенную роль играет цирроз печени, однако прямая корреляция между активностью и выраженностью цирроза и степенью анемии отсутствует.

При алкогольном поражении печени макроцитарная анемия встречается достоверно чаще, чем при циррозе другого гене-

за. Алкоголь оказывает многообразное действие на обмен фолатов: ингибирует их абсорбцию, нарушает метаболизм в организме, уменьшает запасы фолиевой кислоты в печени. При острой алкогольной интоксикации наблюдается прямое токсическое воздействие на эритроидные клетки костного мозга, которое приводит к развитию обратимой сидеробластной анемии и может усугублять течение фолиево-дефицитной анемии. Необходимо иметь в виду, что у алкоголиков обычно имеется и пищевой дефицит фолатов.

Дефицит фолатов — одна из важных причин анемии у беременных (встречается в 1/3 случаев). При профилактическом назначении фолиевой кислоты частота фолиево-дефицитной анемии уменьшается до 1–4%. Вероятность ее развития возрастает при пищевом дефиците фолиевой кислоты.

Фолиево-дефицитная анемия может развиваться у младенцев в возрасте от 2 до 16 месяцев (повышенная потребность, пищевой дефицит, инфекции) и подростков (пищевой дефицит, нарушение абсорбции). Ежедневная потребность для них составляет примерно 50 мкг. Такая доза обычно содержится в одном литре материнского или коровьего молока. Кипячение и использование сухого молока приводит к уменьшению содержания в нем фолатов на 40–80%. Несмотря на то, что сывороточный уровень фолатов выше у детей, находящихся полностью на грудном вскармливании, именно у них чаще развивается фолиево-дефицитная анемия вследствие недостаточного содержания фолатов у матерей. Такого рода анемия характерна прежде всего для экономически слаборазвитых стран.

Дефицит фолиевой кислоты с развитием мегалобластной анемии может наблюдаться при заболеваниях с быстрой клеточной пролиферацией: гемолитических анемиях (серповидноклеточная анемия, талассемии, наследственный микросфероцитоз, приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемолити-

ческая анемия, обусловленная приемом медикаментов на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатде-гидрогеназы), сублейкемическом миелозе, сидеробластной анемии, лейкозах, множественной миеломе, псориазе. Для всех этих заболеваний характерна быстрая пролиферация предшественников эритроцитов, других клеток костного мозга, а также эпителиальных клеток, которая не обеспечивается необходимым для синтеза ДНК количеством фолиевой кислоты.

Другие причины фолиево-дефицитной анемии наблюдаются реже.

Врожденная малабсорбция фолиевой кислоты — клинический раритет, который встречается у детей первых месяцев жизни и приводит к атаксии и задержке умственного развития.

Малабсорбция фолиевой кислоты, связанная с атрофией ворсинок слизистой оболочки кишечника, наблюдается при спру («тропический понос») и глютеневой энтеропатии (обусловлена повышенной чувствительностью к глютену — компоненту злаковых продуктов). Оба заболевания характеризуются общей слабостью, стеаторреей, снижением массы тела и в ряде случаев — развитием мегалобластной анемии.

Спру — заболевание, эндемичное для тропических стран, прежде всего Индии, Филиппин, Индонезии и других государств Юго-Восточной Азии. Возбудитель спру до настоящего времени не идентифицирован. Предполагают персистенцию одновременно нескольких штаммов колибактерий, продуцирующих энтеротоксины, отличные от таковых при остро возникающей диарее. Заболевание, как правило, развивается у путешественников, попавших в эндемичную зону и оставшихся в ней на срок не менее 1 года. Клиническая картина на первом этапе характеризуется внезапным развитием диареи, анорексии, вздутием живота, выраженной астенией, иногда на фоне лихорадки. Через несколько недель или месяцев появляются глоссит, стоматит, снижается масса тела, сохраняется

сильная слабость. Наконец, в среднем через 6 месяцев, развивается тяжелая мегалобластная анемия, обусловленная резким снижением абсорбции фолатов и витамина  $B_{12}$ . Если с момента развития заболевания прошел короткий период времени, чаще доминирует дефицит фолиевой кислоты; при более длительном течении присоединяется дефицит витамина  $B_{12}$ . При своевременном начатом лечении (антибиотики тетрациклиновой группы, фолиевая кислота) прогноз благоприятен. Ответ наблюдается уже через несколько недель, однако для полного восстановления необходимо продолжать лечение не менее 6 месяцев.

Глютеновая энтеропатия (целиакия у детей и нетропическая спру у взрослых) обусловлена повышенной чувствительностью к глютену (протеин, содержащийся в пшенице и других злаках). Механизм заболевания окончательно не выяснен, однако, несомненно, присутствует иммунный компонент (характерна продукция аутоантител к компонентам глютена). Глютеновая энтеропатия проявляется стеаторреей, вздутием живота, снижением массы тела; может развиваться гипокальциемия с тетанией и деминерализацией костной ткани, характеризующаяся болью в костях и патологическими переломами. У 90% взрослых пациентов обнаруживается дефицит фолатов, а у 20–30% — признаки фолиево-дефицитной анемии. В случае трудного диагноза пробное назначение глютена в дозе 30–50 мг может спровоцировать усиление диареи и стеаторреи. Основой лечения является диета с исключением глютена.

Прием ряда медикаментов может сопровождаться развитием фолиево-дефицитной анемии. Это наблюдается у 1% больных, получающих противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал). Причина этого окончательно не выяснена. Предполагается несколько механизмов (нарушение метаболизма фолатов вследствие изменения активности ряда ферментов, нарушение синтеза ДНК и т.д.).



Описаны мегалобластные анемии у женщин, которые принимали оральные контрацептивы. Генез дефицита фолиевой кислоты, как и в предыдущем случае, неизвестен. Вероятно, контрацептивы снижают абсорбцию фолатов, повышают их почечную экскрецию, а также участвуют в перераспределении фолатов в пользу репродуктивных тканей.

У пациентов, лечившихся сульфасалазином по поводу иммуновоспалительных заболеваний кишечника, концентрация фолатов в эритроцитах зависит от кумулятивной дозы. Дефицит фолатов у этих пациентов развивается как вследствие сниженного поступления фолатов в пищу, так и в связи с нарушением их абсорбции.

Кроме того, низкая сывороточная концентрация фолатов обнаружена у пациентов, длительно принимающих препараты для лечения гиперлипидемии (холестирамин) и некоторые мочегонные средства (триамтерен). Это обусловлено, вероятно, нарушениями абсорбции фолиевой кислоты.

Необходимо помнить о существовании врожденных и медикаментозно индуцированных мегалобластных анемий, которые обусловлены нарушением синтеза ДНК, но не связаны с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (см. ниже).

### ***Клиническая картина фолиево-дефицитной анемии***

Больные с фолиево-дефицитной анемией часто жалуются на общую слабость и снижение аппетита, иногда отмечаются диарея, синдром малабсорбции.

При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на беременность, алкоголизм, онкогематологические заболевания, солидные опухоли, гемолитическую анемию, прием ряда медикаментов (барбитураты, дифенин, иммуносупрессивные препараты), поражение тонкой кишки. Следует помнить, что

фолиево-дефицитная анемия ухудшает течение психических заболеваний (эпилепсии, шизофрении). Дефицит фолиевой кислоты увеличивает риск осложнений беременности и родов (выкидыши, кровотечения, отслойка плаценты, недоношенность, врожденные дефекты).

При объективном обследовании отмечаются бледность кожи и видимых слизистых оболочек, иктеричность склер, возможны умеренные отеки, увеличение печени. Глоссит, атрофический гастрит и фуникулярный миелоз нехарактерны. Дефицит фолиевой кислоты способствует развитию психических нарушений, вплоть до деменции (прежде всего у пожилых пациентов).

### ***Лабораторные и инструментальные данные***

*Клинический анализ крови.* Изменения периферической крови при фолиево-дефицитной анемии не отличаются от картины, наблюдающейся при дефиците витамина В<sub>12</sub> (макроцитарная гиперхромная анемия, лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы «вправо», тромбоцитопения), однако выраженность изменений гемограммы обычно меньше. Ретикулоцитарный криз развивается через 5–8 дней лечения фолиевой кислотой.

*Миелограмма.* При исследовании аспирата костного мозга выявляется мегалобластический тип кроветворения.

*Определение концентрации фолиевой кислоты* подтверждает диагноз. Уровень фолиевой кислоты можно определить микробиологическим или радиоиммунологическим методами. Характерно снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке (менее 4 мкг/л) и эритроцитах (менее 140 мкг/л). Выявляются также повышенное выделение форминглутаминовой кислоты с мочой и нормальная экскреция метилмалоновой кислоты.

## ***Дифференциальный диагноз***

У больного с гиперхромной макроцитарной анемией и мегалобластическим типом кроветворения важно провести дифференциальную диагностику между  $B_{12}$ - и фолиево-дефицитной анемиями.

У пациентов с фолиеводефицитной анемией в анамнезе часто отмечаются плохое питание, алкоголизм, при обследовании не выявляются глоссит, атрофический гастрит и фуникулярный миелоз. Правильному диагнозу способствует исследование уровня витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в сыворотке крови.

## ***Профилактика и лечение***

Для профилактики фолиево-дефицитной анемии рекомендуются продукты с высоким содержанием фолатов (зеленые овощи, грибы, печень, почки).

Профилактическое назначение фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут показано при беременности, наследственных гемолитических анемиях. При целиакии пациентов необходимо перевести на безглютеновую диету.

Для лечения используется фолиевая кислота в дозе 5–10 мг/сут в течение 3–4 месяцев. При сохранении причины дефицита фолатов (малабсорбция, хроническая гемолитическая анемия и др.) показано поддерживающее лечение в дозе 5 мг/сут.

## ***Резюме***

1. Фолиево-дефицитные анемии обусловлены сниженным поступлением, повышенным потреблением или нарушением метаболизма фолатов.

2. Диагностические критерии фолиево-дефицитной анемии:
  - повторные беременности, алкоголизм, злокачественные новообразования, гемолитическая анемия, прием ряда медикаментов в анамнезе;
  - анемический синдром, глоссит, атрофический гастрит и поражение нервной системы нехарактерны;
  - в гемограмме — гиперхромная макроцитарная анемия (МСН более 35 пг, MCV более 100 фл), часто в сочетании с лейкопенией (со сдвигом лейкоцитарной формулы «вправо» с образованием гигантских гиперсегментированных нейтрофилов) и тромбоцитопенией;
  - в миелограмме — гиперплазия эритроидного ростка, мегалобластический тип кроветворения;
  - снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови (менее 4 мкг/л) и в эритроцитах (менее 140 мкг/л).
3. Основные принципы профилактики и лечения:
  - диета с высоким содержанием фолатов (зеленые овощи, субпродукты);
  - профилактическое назначение фолиевой кислоты беременным, больным с хроническими гемолитическими анемиями;
  - назначение фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/сут в течение 3–4 месяцев.

## **МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ**

Причины наследственных и индуцированных медикаментами мегалобластных анемий, которые не связаны с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты и обусловлены нарушением синтеза ДНК, представлены в таблице 6.11.

Таблица 6.11.

*Причины мегалобластных анемий, не связанных с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты*

<b>Характер нарушений</b>	<b>Причина</b>
Врожденные нарушения синтеза ДНК	Гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия Оротовая ацидурия Нарушение транспорта витамина В <sub>12</sub> Синдром Леша-Нихана Врожденная дизэритропоэтическая анемия
Приобретенные нарушения синтеза ДНК	Тиаминзависимый дефицит Эритромиелоз Рефрактерная сидеробластная анемия На фоне использования антинеопластических и противовирусных препаратов Вследствие алкогольной интоксикации

### ***Наследственные мегалобластные анемии, не связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты***

*Гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия* часто ассоциированы с мегалобластной анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Патогенез метилмалоновой ацидурии обусловлен врожденным дефектом ряда ключевых ферментов, участвующих в метаболизме кобаламина и дефицитом метилмалонилкоэнзим-А-мутазы. Гомоцистинурия также обусловлена дефицитом некоторых ферментов (цистатионин- и тетрагидрофолатредуктазы).

Заболевания имеют схожие клинические проявления, за исключением сроков манифестации — от первых месяцев жизни до 10–40 лет. У таких пациентов нарушено глотание, наблюдаются рвота, дегидратация, метаболический ацидоз, мышечная

гипотония, нистагм, церебральная атрофия. Реже отмечается гепатомегалия, гипергликемия. Мегалобластная анемия, лейко- и тромбоцитопения развиваются примерно у 50% пациентов.

Диагноз устанавливается при обнаружении в моче метилмалоновой или гомоцистиновой кислоты. При доминировании признаков нарушения метаболизма метилмалоновой кислоты лечение заболевания должно быть направлено на ограничение потребления аминокислот, предшественниц метилмалоновой кислоты (метионина, третионина, валина и изолейцина). Во всех остальных случаях, особенно при выраженной неврологической симптоматике, могут быть эффективны большие дозы витамина  $B_{12}$  (не менее 1000 мкг/сут).

*Нарушение транспорта витамина  $B_{12}$*  развивается при полном отсутствии транскобаламина II или его качественных дефектах. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному пути, проявляется в раннем детском возрасте (6–20 недели жизни) и в большинстве случаев имеет неблагоприятный прогноз. Клинические проявления включают мышечную слабость, нарушение глотания, диарею, язвенное поражение слизистых оболочек. В анализе крови, кроме мегалобластной анемии, обнаруживается панцитопения, характерна также гипогаммаглобулинемия.

Диагноз устанавливается на основании хроматографического или радиоиммунологического определения концентрации транскобаламина II и функциональной полноценности его молекулы.

Лечение проводится большими дозами витамина  $B_{12}$ , что позволяет нормализовать дефектный гемопозез.

*Оротовая ацидурия* наследуется по аутосомно-рецессивному пути и обусловлено дефектом синтеза уридин-5-монофосфата вследствие повреждения специфических ферментов. Заболевание манифестирует уже в первые месяцы жизни тяжелой мегалобластной анемией и задержкой психического и физиче-

ского развития. В моче у таких пациентов определяется большое количество оротовой кислоты.

Заболевание не поддается терапии витамином В<sub>12</sub>, однако отвечает на пероральное назначение уридина.

*Другие наследственно обусловленные заболевания.* Кроме вышеперечисленных, несколько других генетически детерминированных заболеваний могут протекать с сопутствующей мегалобластной анемией. К ним относятся тиаминзависимая мегалобластная анемия, дефицит метионинсинтетазы (метилтетрафолатредуктазы), дефицит глутаматформиминоредуктазы, а также синдром Леша — Нихана. Большинство этих заболеваний имеют неблагоприятный прогноз. Полного восстановления нарушенных функций, несмотря на попытки экзогенной коррекции дефицита конечных продуктов синтеза, не происходит.

### ***Медикаментозно обусловленные мегалобластные анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК***

Мегалобластная анемия часто возникает у больных с различными онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями при лечении иммуносупрессивными препаратами, вмешивающимися в процесс синтеза ДНК. Такие осложнения характерны прежде всего для терапии 6-меркаптопурином, циклофосфаном, 5-фтор-урацилом, цитозаром, азатиоприном, метотрексатом и другими антагонистами фолиевой кислоты. В меньшей степени угнетают синтез ДНК некоторые сульфаниламиды (триметоприм, сульфаметоксазол). В костном мозге обнаруживаются черты мегалобластического кроветворения, в периферической крови отмечаются панцитопения, появление гиперсегментированных нейтрофилов и макроцитов. Для лечения используется фолиевая кислота в дозе

15 мг /сут, что позволяет быстро восстановить гематологические показатели.

Реже мегалобластная анемия и/или неврологическая симптоматика возникает после анестезии закисью азота, которая влияет на метаболизм коэнзимов кобаламина и вторично — на метаболизм фолатов. Мегалобластная анемия чаще развивается при длительной экспозиции (более 3–6 часов), причем ее вероятность нарастает по мере увеличения времени анестезии: мегалобластоз имеется у 1/3 пациентов, получавших анестезию в течени 5–12 часов и у всех — при экспозиции более суток. Анемия развивается значительно реже и купируется спонтанно. При длительном интермиттирующем использовании закиси азота может развиваться неврологическая симптоматика, которая аналогична фуникулярному миелозу и в большинстве случаев успешно лечится большими дозами витамина В<sub>12</sub>.

## **Резюме**

1. Мегалобластные анемии, не связанные с дефицитом кобаламина или фолиевой кислоты развиваются вследствие генетических нарушений или на фоне приема медикаментов или токсических веществ, обуславливающих нарушение синтеза ДНК.
2. Диагностические критерии:
  - задержка физического и психического развития, неврологическая симптоматика — при врожденных дефектах синтеза ДНК;
  - мегалобластические черты кроветворения, панцитопения, появление гиперсегментированных нейтрофилов и макроцитов.
3. Лечение: большие дозы витамина В<sub>12</sub>, реже используются другие препараты (фолиновая кислота и д.р.).



## Глава VII.

### *Гемолитические анемии*

Гемолитические анемии — большая группа анемий, обусловленных повышенным разрушением эритроцитов в связи с уменьшением длительности их жизни. Повышенное разрушение и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов наблюдается и при некоторых других видах анемий (мегалобластных анемиях, анемии хронических заболеваний), однако при гемолитических анемиях эти процессы выражены в наибольшей степени. Соотношение между продукцией и деструкцией эритроцитов при негемолитических и гемолитических анемиях представлено в таблице 7.1.

При необходимости нормальный костный мозг способен гиперплазироваться и в 6–8 раз увеличить продукцию любого вида клеток, в том числе эритроцитов. В связи с этим продолжительность жизни циркулирующих эритроцитов может уменьшаться со 120 до 15–20 суток без развития анемии. Равномерное увеличение деструкции и продукции эритроцитов

Таблица 7.1.

*Продукция и деструкция эритроцитов при различных видах анемий*

Параметры	Гемоглобин (г/л)	Общее количество гемоглобина (граммы)	Длительность жизни эритроцитов (дни)	Продукция и деструкция эритроцитов (грамм в сутки)
Норма	160	800	120	6,7
Негемолитическая анемия	100	480	60	8,0
Компенсированный гемолиз	160	800	20	40,0
Гемолитическая анемия	100	480	12	40,0

приводит к компенсированному гемолизу и не сопровождается анемией. Гемолитическая анемия развивается в тех случаях, когда длительность жизни эритроцитов настолько мала (обычно менее 15 суток), что гиперплазированный костный мозг не может обеспечить продукцию адекватного количества клеток.

### ***Общие признаки и принципы диагностики гемолитических анемий***

Еще во II столетии до нашей эры великий римский врач Гален высказал предположение, что желтуха, развивающаяся у пациента после укуса гадюки, связана с состоянием селезенки, а не печени. Вероятно, это можно считать первым описанием случая гемолитической анемии. Более определенные сообщения о гемолитической анемии стали появляться лишь в начале 30-х годов XIX века, причем первыми были описаны наиболее редкие варианты (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия, маршевая гемоглобинурия и пароксизмальная

ночная гемоглобинурия). Все эти заболевания манифестируют изменениями цвета мочи (красная или черная), что и привлекло внимание врачей.

Первое подробное сообщение о случае гемолитической анемии было сделано в 1871 году С. F. Vanlair и J. V. Masius, которые описали пациента, страдавшего желтухой и анемией с уменьшением размеров эритроцитов. В начале XX века О. Minkowski и М. А. Chauffard независимо друг от друга описали врожденную гемолитическую анемию со снижением осмотической стойкости эритроцитов. В 1901 году W. Hanter предложил называть гемолитическими анемии, связанные с повышенной деструкцией эритроцитов (для отличия от «гемогенных», в том числе пернициозной). В 1908 году М. А. Chauffard и J. Troisier обнаружили аутогемолизины в сыворотке крови больных с остро возникшей гемолитической желтухой. Приобретенную гемолитическую анемию впервые описали в 1940 году W. Dameshek и S. O. Schwartz.

Частота гемолитических анемий в различных регионах неодинакова. Это связано с особенностями географического распределения наследственных гемолитических анемий, прежде всего гемоглобинопатий (талассемий, серповидноклеточной анемии), частота которых колеблется от долей процента до 20–40% популяции.

### ***Классификация гемолитических анемий***

Гемолитические анемии – наиболее многочисленная по количеству нозологических форм группа анемий. Существует несколько классификаций в зависимости от патогенетических механизмов.

В зависимости от времени возникновения и патогенетических механизмов выделяют:

- **наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением:**
  - структуры мембраны эритроцита (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз и др.);
  - активности ферментов эритроцитов (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.);
  - структуры или синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, талассемии и др.).
- **приобретенные гемолитические анемии:**
  - иммунные (аллоиммунные, аутоиммунные);
  - связанные с механическим повреждением эритроцитов (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др.);
  - обусловленные инфекцией (малярия, токсоплазмоз, клостридиальная инфекция и др.);
  - связанные с воздействием физических факторов (термические повреждения), химических агентов, медикаментов, ядов;
  - пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

В зависимости от механизма развития и преимущественной локализации гемолиза выделяют:

- **внутриклеточный (внесосудистый) гемолиз.** Внутриклеточный гемолиз наблюдается значительно чаще, чем внутрисосудистый. Он обусловлен врожденным дефектом эритроцитов (патология мембраны, ферментов, структуры гемоглобина) или наличием на поверхности эритроцитов иммуноглобулинов, к которым макрофаги имеют рецепторы (аутоиммунные гемолитические анемии). Разрушение эритроцитов осуществляется преимущественно макрофагами селезенки и печени. Глобиновая часть гемоглобина под действием протеолитических ферментов расщепляется на аминокислоты, которые с плазмой переносятся в органы для дальнейшего синтеза белков и частично выводятся. Железо отщепляется от гема, и переносится трансферрином в костный мозг или

в депо железа. Протопорфириновое кольцо катаболизируется в желчные пигменты, биливердин и затем билирубин, который в плазме связывается с белками и поступает в клетки печени, где в результате дальнейшего метаболизма образуется диглюкуронид. Частично продукты обмена выводятся с желчью, с калом (стеркобилиноген), мочой (уробилиноген).

- **внутрисосудистый (внеклеточный) гемолиз.** При внутрисосудистом гемолизе разрушение эритроцитов происходит во время их циркуляции в сосудистом русле.

Основные причины внутрисосудистого гемолиза:

- переливание крови, несовместимой по системам АВО или Rh;
- прием медикаментов при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- ряд аутоиммунных гемолитических анемий (значительно реже, чем при внутриклеточном гемолизе);
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- заболевания, сопровождающиеся фрагментацией эритроцитов (протезы сосудов или клапанов сердца, микроангиопатии, гемолитико-уремический синдром, сепсис, маршевая гемоглобинурия).

При разрушении эритроцитов в сосудистом русле высвобождается гемоглобин, который соединяется с гаптоглобином. Комплекс гемоглобин-гаптоглобин удаляется из плазмы клетками ретикулоэндотелиальной системы. При превышении связывающей способности гаптоглобина в плазме возрастает концентрация свободного гемоглобина, который проходит через базальную мембрану почечных канальцев. Реабсорбирующая способность почечных канальцев ограничена, поэтому при выраженном внутрисосудистом гемолизе свободный гемоглобин иногда может определяться в моче. В клетках проксимальных канальцев происходит катаболизм гемоглобина *in situ*, в результате чего железо гема соединяется с белком. Обра-

зующийся при этом гемосидерин появляется в моче через 3–4 дня после начала гемоглобинурии и может определяться в течение нескольких недель. Гемоглобинурия и, особенно, гемосидеринурия – важные признаки внутрисосудистого гемолиза.

При гемолизе имеется избыток свободного билирубина в сыворотке крови и дефицит связывающего его белка, что приводит к развитию гипербилирубинемии и желтухи.

Гемолиз может протекать перманентно или эпизодически (кризами). При гемолитическом кризе происходит значительное увеличение количества разрушающихся эритроцитов. Это сопровождается резким снижением уровня гемоглобина и эритроцитов, повышением уровня свободного билирубина (особенно при внутриклеточном гемолизе), нарастанием ретикулоцитоза в периферической крови, потемнением мочи (при внутрисосудистом гемолизе моча может становиться черной), повышением температуры тела (от субфебрильной до фебрильной) и требует быстрого адекватного лечения, которое различается в зависимости от вида анемии и механизма гемолиза.

### ***Клинические проявления гемолитической анемии***

При гемолитических анемиях выделяют два синдрома:

- анемический – повышенная утомляемость, общая слабость, одышка при привычной физической нагрузке, головокружения, сердцебиения и др.;
- гемолитический – иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек; потемнение мочи (при внутрисосудистом гемолизе моча нередко приобретает черную окраску), спленомегалия (чаще при врожденной гемолитической анемии).

При наследственном характере гемолитической анемии у многих пациентов выявляются:

- дефекты развития: «башенный» череп, высокое «готическое» небо, микрофтальмия, укорочение мизинцев и др.;
- холелитиаз;
- язвы на голеньях обычно наблюдаются при наследственном микросфероцитозе и серповидноклеточной анемии.

### ***Лабораторные и инструментальные признаки гемолиза***

*Клинический анализ крови.* У больных гемолитическими анемиями выявляется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита различной выраженности, концентрация гемоглобина может колебаться от субнормальных цифр при компенсированном гемолизе до 20–30 г/л и ниже при тяжелых формах наследственных гемолитических анемий или развитии гемолитического криза. Анемия обычно нормохромная, реже гиперхромная.

Обязательным признаком гемолитической анемии является ретикулоцитоз, который может достигать 300–600‰ (при гемолитическом кризе) и зависит от выраженности и скорости развития гемолиза.

Для гемолитического криза характерны лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и появление нормоцитов в периферической крови. Количество тромбоцитов и лейкоцитов у больных гемолитическими анемиями чаще в пределах нормы, однако, может быть снижено (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, синдром Фишера–Ивенса).

При просмотре эритроцитов в мазках периферической крови выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, в ряде случаев обнаруживаются тельца Жолли, кольца Кебота, базофильная пунктация. Для некоторых видов наследственных анемий характерно наличие определенных морфологиче-

ских форм эритроцитов (микросфероциты, стоматоциты, овалциты, мишеневидные, серповидноклеточные эритроциты и др.).

*Анализ мочи.* В моче обычно выявляется повышенный уровень уробилина, при внутрисосудистом гемолизе обнаруживается гемосидерин, значительно реже — свободный гемоглобин.

*Биохимическое исследование.* Для гемолитических анемий характерно повышение уровня свободного билирубина, общей лактатдегидрогеназы и снижение гаптоглобина.

*Миелограмма.* Обычно отмечается умеренное увеличение количества миелокариоцитов и выраженная гиперплазия эритроидного ростка, в связи с чем лейкоэритробластическое соотношение может снижаться до 1:1—1:2. Типичны также ускорение созревания нормоцитов, увеличение количества митозов. Эритропоэз нормобластический, иногда с чертами мегалобластичности (при эндогенном дефиците фолиевой кислоты).

*Продолжительность жизни эритроцитов.* Продолжительность жизни эритроцитов определяется радионуклидным методом по метке эритроцитов радиоактивным хромом ( $^{51}\text{Cr}$ ) или диизопропилфосфлоридатом ( $\text{DF}^{32}\text{P}$ ). При длительности жизни эритроцитов более 20 суток гемолиз компенсирован. Анемия обычно возникает при снижении продолжительности жизни эритроцитов менее 15 суток.

*Проба Кумбса.* Является методом лабораторной диагностики, основанным на реакции гемагглютинации. Это основной метод диагностики аутоиммунных гемолитических анемий. В основе пробы лежит способность антител, специфичных к иммуноглобулинам (главным образом к IgG) или компонентам комплемента (особенно C3), агглютинировать эритроциты, покрытые в большинстве случаев IgG или C3. Проба Кумбса может быть прямой и непрямой. Прямая проба Кумбса (или прямой антиглобулиновый тест) применяется для выявления антител или компонентов комплемента, фиксированных на



поверхности эритроцитов. Для выполнения пробы используется антиглобулиновая (антитела к человеческим иммуноглобулинам) или антикомплементарная сыворотка (антитела к комплементу). Если на поверхности эритроцитов фиксированы антитела или компоненты комплемента, добавление антиглобулиновой или антикомплементарной сыворотки вызывает агглютинацию эритроцитов.

Непрямая проба Кумбса (непрямой антиглобулиновый тест) позволяет обнаружить антитела к эритроцитам в сыворотке. Для этого сыворотку больного инкубируют с донорскими эритроцитами, а затем проводят прямую пробу Кумбса. Если в сыворотке больного выявляются антитела к донорским эритроцитам, происходит фиксация антитела больного к эритроциту донора. Фиксированное антитело выявляют, добавляя антиглобулиновую сыворотку (происходит гемагглютинация). Непрямая проба Кумбса применяется главным образом для определения индивидуальной совместимости крови донора и реципиента и выявления аллоантител, включая антитела, вызывающие гемолитические трансфузионные реакции.

Диагностический алгоритм гемолитической анемии представлен на рисунке 7.1.

## ***НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ***

Наследственные гемолитические анемии обычно диагностируются в детском или юношеском возрасте, однако в редких случаях при легком или скрытом течении заболевания могут выявляться позднее (наследственный микросфероцитоз, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Для правильного лечения необходима точная идентификация формы наследственной гемолитической анемии.

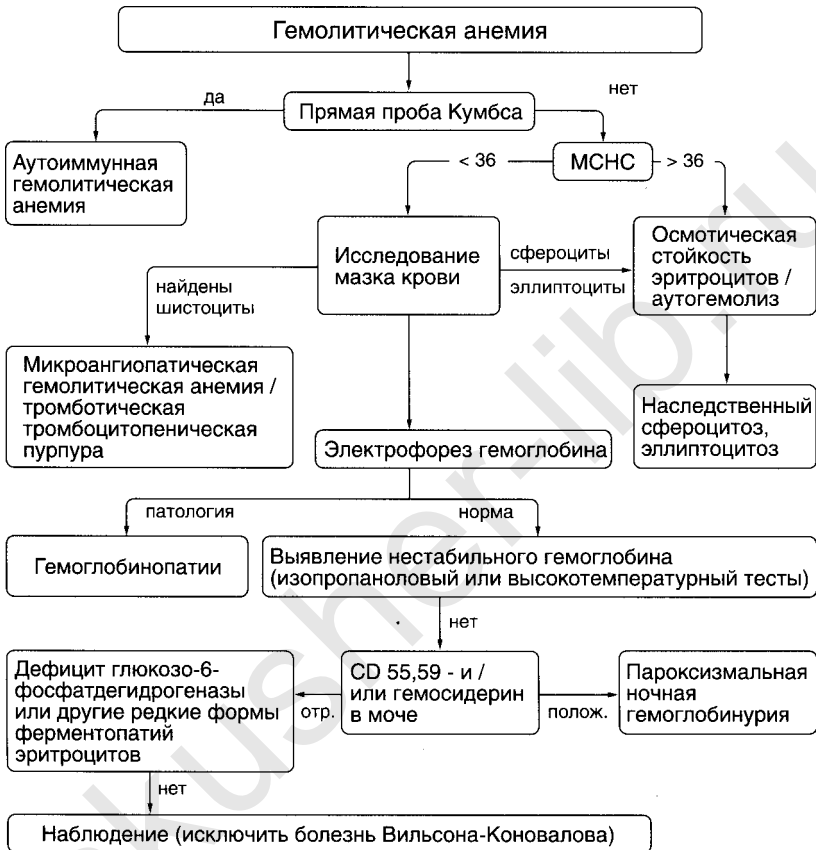


Рис. 7.1. Алгоритм диагностики гемолитической анемии.

## Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов

В эту группу входят наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением структуры белков (микро-

сфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз и др.) или липидов мембраны эритроцитов (акантоцитоз). Наиболее распространенным заболеванием из данной группы является наследственный микросфероцитоз.

### ***Наследственный микросфероцитоз***

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара) – врожденное заболевание, характеризующееся анемией, интермиттирующей желтухой и спленомегалией. Впервые описано О. Minkowski (1900) и М.А. Chauffard (1908).

Наследственный микросфероцитоз – генетически обусловленное заболевание, которое в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу. Выявляется обычно в детском и юношеском возрасте, реже у новорожденных и взрослых людей.

Наследственный микросфероцитоз – наиболее частая форма наследственной гемолитической анемии в странах Северной Европы и в России. Частота наследственного микросфероцитоза в среднем составляет 1 на 5000 населения. Вероятно, наследственный микросфероцитоз встречается еще чаще, поскольку заболевание нередко протекает асимптоматически и выявляется при случайном обследовании (например, при скрининге доноров с нарушениями осмотической стойкости эритроцитов).

### ***Патогенез***

Гемолиз при наследственном микросфероцитозе (НМ) является результатом взаимодействия интактной селезенки и измененных эритроцитов со свойственными для них дефектами структурных белков мембраны (рисунок 7.2).



Рис. 7.2. Патогенез наследственного микросфероцитоза.

### Дефекты белков мембраны

В основе современной концепции о первичных нарушениях при НМ лежит дефект структуры белков мембраны эритроцитов, являющийся причиной нестабильности цитоскеле-

та. Первым биохимическим дефектом, который был выявлен у пациентов с НМ, был дефицит спектрина, ассоциировавшийся с выраженным сфероцитозом, измененными показателями осмотических свойств эритроцитов и массивным гемолизом. В ряде случаев дефицит спектрина может быть обусловлен нарушением его синтеза, в остальных же случаях причина кроется в качественном или количественном дефиците других белков, участвующих совместно со спектрином в построении клеточной мембраны (рисунок 1.11). При отсутствии этих связывающих белков, свободный спекtrin, подвергается деградации, что и приводит к его дефициту.

При анализе нарушений структурных белков мембраны у пациентов с НМ определяют четыре типа нарушений:

- изолированный дефицит спектрина;
- комбинированный дефицит спектрина и анкирина;
- дефицит бандированного белка 3;
- дефекты белка 4.2.

Каждому из этих типов нарушений соответствуют определенные генетические дефекты (мутации генов, кодирующих названные белки), результатом которых является синтез дефектных белков, определяющих в итоге и разнообразие клинических проявлений при этом заболевании.

### *Дефицит спектрина*

Мутации гена  $\alpha$ -спектрина ассоциируются с рецессивными формами НМ, в то время как мутации  $\beta$ -спектрина встречаются при семейных формах заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования и более выраженными клиническими проявлениями. Такая диссоциация объясняется тем, что в организме человека синтез  $\alpha$ -спектрина в три раза превышает таковой  $\beta$ -спектрина. В нормальных условиях избыток  $\alpha$ -цепей подвергается деградации, а в патологических – дефицит  $\alpha$ -цепей в некоторой степени компенсируется его повышенным синтезом. Таким образом дефицит  $\beta$ -спектрина в патологиче-

ских условиях оказывается более значимым, что и определяет тяжесть клинических проявлений заболевания.

### *Дефекты анкирина*

Анкирин является одним из основных связующих белков спектрина в мембранах эритроцитов. Дефицит или изменение функции этого белка приводит к нарушению инкорпорации спектрина в клеточную мембрану. Таким образом, возникает «относительный» дефицит спектрина при его нормальном синтезе в организме. Дефект структуры или функции анкирина описан у пациентов с НМ, у которых при цитогенетическом исследовании определялись транслокации с участием 8-й хромосомы, либо делеции ее короткого плеча, где расположен ген анкирина.

### *Дефицит бандированного белка 3*

Дефицит бандированного белка 3 описан у 10–20% пациентов с легкими или среднетяжелыми клиническими вариантами НМ. У таких пациентов содержание этого белка в мембранах эритроцитов снижается до 20–40% от нормы, что обычно сочетается с пропорциональным снижением концентрации и белка 4.2.

### *Дефицит белка 4.2 (паллидина)*

Наследственная гемолитическая анемия с аутосомно-рецессивным типом наследования была описана у ряда пациентов с полным или почти полным дефицитом белка 4.2. Морфологические особенности эритроцитов были достаточно разнообразными: сфероциты, эллиптоциты или сферо-овалоциты. Дефицит белка 4.2. при НМ относительно высок в японской популяции, для которой характерен ряд специфических генетических нарушений. К таковым относятся мутация гена белка 4.2<sup>Nippon</sup> (гомозиготный тип, в мазке крови определяются сфероциты, овалоциты и эллиптоциты) и мутация гена белка

4.2<sup>Lisboa</sup> (делеция гена, характерно полное отсутствие белка 4.2 и типичный фенотип НМ).

Все описанные первичные нарушения цитоскелета приводят к дестабилизации мембраны эритроцитов и частичной утрате мембранных фосфолипидов. В результате потери части мембраны площадь поверхности эритроцита уменьшается, и клетка трансформируется в микросфероцит. Дефект цитоскелета эритроцитов приводит к вторичным метаболическим изменениям, конечным итогом которых является уменьшение способности клетки к деформации. При прохождении через селезенку микросфероциты могут попадать в межсинусовые пространства, где в связи с низкой концентрацией глюкозы и холестерина еще больше набухают, а при движении через узкое сосудистое русло пульпы повреждаются и теряют часть мембраны. При повторном прохождении через межсинусовые пространства, либо вследствие постепенно прогрессирующих нарушений структуры клеточной мембраны, микросфероциты разрушаются макрофагами селезенки.

### ***Клиническая картина***

Для наследственного микросфероцитоза характерны анемия, желтуха и спленомегалия, однако выраженность клинической картины варьирует от субклинического течения до fulminантной гемолитической анемии. Так анемия и гипербилирубинемия могут быть настолько выраженными, что возникает необходимость в проведении трансфузий уже в неонатальном периоде. С другой стороны, могут полностью отсутствовать клинические признаки заболевания, которое может диагностироваться в глубокой старости.

В целом, больные могут предъявлять жалобы, характерные для анемии (общая слабость, утомляемость, одышка при при-

вычной физической нагрузке, головокружения). Чаше, однако, пациенты и их родственники обращают внимание на иктеричность кожи и склер, периодическое потемнение мочи, ноющие боли в правом и левом подреберьях (рисунок 7.3). Нередко наследственный микросфероцитоз характеризуется малосимптомным течением: о пациентах говорят, что они «более желтушны, чем больны».

При объективном обследовании отмечаются иктеричность кожи, склер, слизистой оболочки полости рта, при манифестации заболевания в раннем детском возрасте выявляются врожденные дефекты развития («башенный» череп, «готическое» небо, микрофтальмия, укорочение мизинцев). Очень характерно увеличение селезенки, которая может достигать значительных размеров. Гепатомегалия чаще обнаруживается при холе-

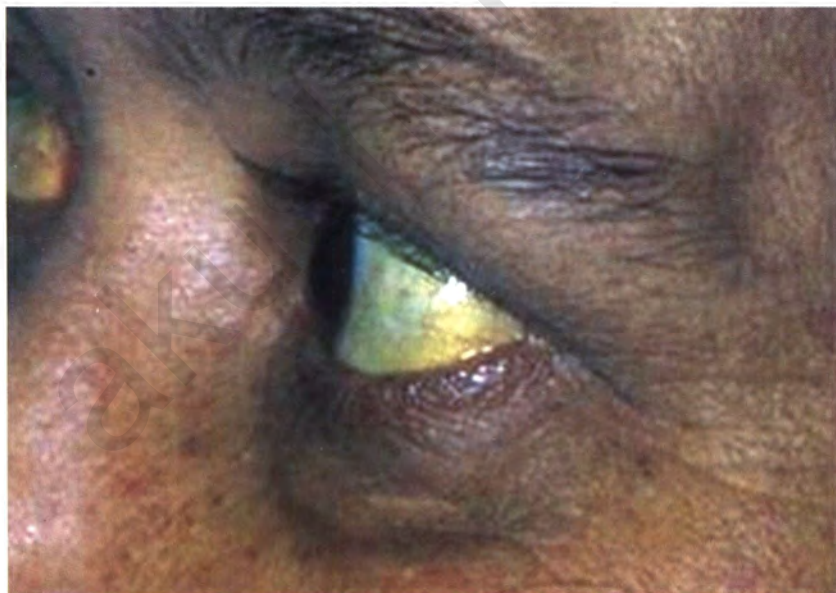


Рис. 7.3. Субиктеричность склер у больного микросфероцитарной анемией.



**А Н Е М И И**

лителиазе (камни обычно пигментного типа). Камни в желчном пузыре могут обнаруживаться даже у малых детей, но частота их обнаружения достоверно возрастает с возрастом (находят у 40–80% взрослых больных). У пациентов с малосимптомным течением заболевания холелитиаз часто является первым признаком НМ. Более редким осложнением наследственного микросфероцитоза является образование трофических язв голей.

Выделяют четыре варианта течения наследственного микросфероцитоза: малосимптомное; легкое; умеренное; тяжелое (таблица. 7.2).

Течение наследственного микросфероцитоза может осложниться развитием гемолитического криза, который клинически манифестирует резкой общей слабостью, повышением температуры тела до субфебрильных реже фебрильных цифр, болями в животе, в ряде случаев – рвотой. При этом больные нередко госпитализируются в инфекционные отделения с подозрением на вирусный гепатит.

Таблица 7.2.

*Варианты течения наследственного микросфероцитоза*

<b>Параметры</b>	<b>Малосимптомное течение</b>	<b>Легкое течение</b>	<b>Умеренное течение</b>	<b>Тяжелое течение</b>
Частота варианта, %	Неизвестна	20–30	60–70	5–10
Гемоглобин, г/л	В норме	110–150	80–110	<60
Ретикулоциты, ‰	10–30	30–80	> 80	>100
Микросфероциты в мазке крови	Отсутствуют	Единичные	Умеренное кол-во	Микросфероциты+пойкилоциты
Осмотическая стойкость эритроцитов	В норме	В норме или снижена	Снижена	Снижена
Осмотическая стойкость после инкубации	Снижена	Снижена	Снижена	Снижена

В редких случаях на фоне бактериальной или вирусной инфекции развивается апластический криз, характеризующийся резким снижением уровня гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, а также отсутствием или резким уменьшением количества клеток эритроидного ряда в костном мозге. Для пациентов, у которых длительность жизни эритроцитов резко снижена, это осложнение может быть фатальным.

### ***Лабораторные и инструментальные данные***

*Клинический анализ крови.* Уровень гемоглобина и эритроцитов у большинства пациентов умеренно снижены, реже в пределах нормы (табл. 10.2). В период гемолитического криза гемоглобин может снижаться до 40–50 г/л. Характер анемии обычно нормохромный. Несмотря на то, что в крови повышен процент ретикулоцитов, клеток превосходящих по объему зрелые эритроциты, показатель MCV (средний корпускулярный объем) находится либо на нижней границе нормы, либо незначительно снижен. Указанные изменения в совокупности с незначительным повышением MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) являются отражением клеточной дегидратации. В целом, незначительно повышенный показатель MCHC и увеличение показателя RDW (ширина распределения эритроцитов по объему или коэффициент анизцитоза) являются патогномичными признаками НМ. (см. алгоритм 10.1.)

В мазке крови отмечаются микросфероцитоз, выраженность которого зависит от тяжести заболевания, нередко — пойкилоцитоз. Кривая Прайс-Джонса растянута: одновременно выявляются микроциты (эритроциты диаметром менее 4 мкм) и макроциты (диаметр более 9 мкм) — причина изменения RDW

(рисунок 7.4). Количество ретикулоцитов увеличено, но лишь при тяжелом течении заболевания превышает 100%. При развитии гемолитического криза уровень ретикулоцитов достигает 200–400%. Количество лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарная формула без отклонений от нормы.

*Миелограмма.* Отмечается гиперплазия эритроидного роста при нормобластическом типе кроветворения.

*Осмотическая резистентность эритроцитов.* Для наследственного микросфероцитоза очень характерно снижение осмотической стойкости эритроцитов со сдвигом кривой влево (гемолиз начинается в концентрации, близкой к физиологическому раствору). При малосимптомном и легком течении заболевания изменения осмотической стойкости эритроцитов часто не выявляются, однако нарушения их резистентно-

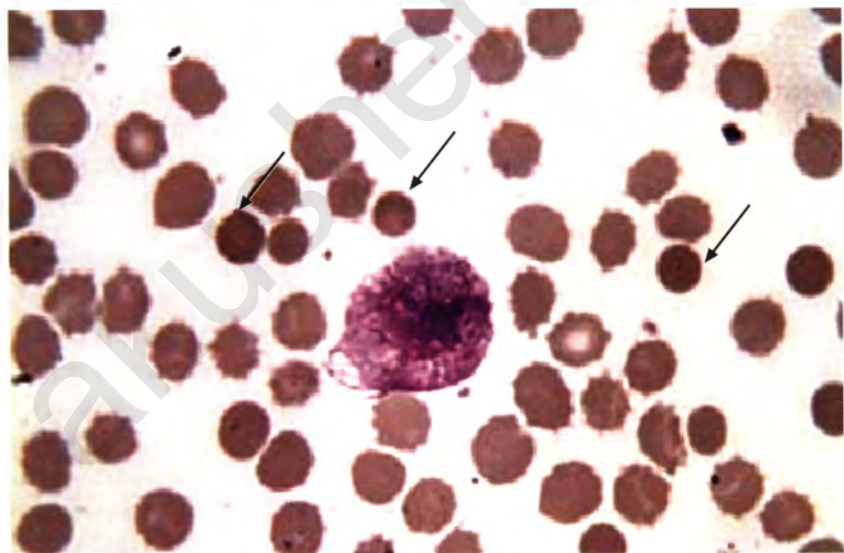


Рис. 7.4. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .  
Наследственный микросфероцитоз.

сти обнаруживаются после суточной инкубации в стерильных условиях. Для наследственного микросфероцитоза характерен также спонтанный лизис эритроцитов после инкубации в течение двух суток. Проба Кумбса отрицательная; продолжительность жизни эритроцитов при радионуклидных исследованиях уменьшена до 15–20 суток.

*Биохимическое исследование.* Обычно отмечается повышение уровня непрямого (свободного) билирубина и железа в сыворотке крови. В моче выявляется увеличение содержания уробилина.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Для диагностики наследственного микросфероцитоза необходимо учитывать семейный анамнез (проведение спленэктомии или холецистэктомии в возрасте моложе 30 лет). При обследовании выявляются интермиттирующая желтуха, спленомегалия, нормальный или несколько сниженный уровень гемоглобина, ретикулоцитоз, микросфероцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов (в том числе после суточной инкубации).

Диагностические ошибки чаще возникают у больных наследственным микросфероцитозом с компенсированным гемолизом (при повышении уровня свободного билирубина и ретикулоцитов и нормальном уровне гемоглобина). В этих случаях нередко диагностируется заболевание печени (острый или хронический гепатит, цирроз). Благоприятное клиническое течение, лабораторные признаки гемолиза, характерная морфология эритроцитов и нормальная функция печени позволяют поставить правильный диагноз.

При наследственном микросфероцитозе часто ошибочно диагностируется доброкачественная наследственная гиперби-

лирубинемия (синдром Жильбера). Общим для этих состояний являются молодой возраст пациентов, повышенный уровень свободного билирубина и нормальный уровень гемоглобина. При синдроме Жильбера, однако, отсутствуют спленомегалия, лабораторные признаки гемолитической анемии (уровень гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови в норме), микросфероциты в мазке периферической крови, не изменена осмотическая стойкость эритроцитов.

Дифференциальная диагностика с другими гемолитическими анемиями обычно не вызывает затруднений. Чаще всего необходимо отличать наследственный микросфероцитоз от приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии, при которой имеются характерные особенности клиники и течения заболевания, а также отмечаются положительная проба Кумбса и положительный эффект глюкокортикостероидов.

## *Лечение*

Основным методом лечения наследственного микросфероцитоза является спленэктомия, после которой у большинства пациентов нормализуется общее состояние и уровень гемоглобина, уменьшается выраженность микросфероцитоза (рисунок 7.5). Ранее операция считалась показанной всем больным, в настоящее время она выполняется только при гемолитических кризах или субкомпенсированном гемолизе. Спленэктомия проводится в подростковом или юношеском возрасте, однако иногда (частые и тяжелые гемолитические кризы) возможно проведение операции и у детей младше 10 лет. Детям до 4-х лет спленэктомия не проводится; для купирования анемического синдрома показана гемотрансфузионная терапия. У ряда больных гемолиз сохраняется и после спленэктомии. В таких редких случаях имеет место либо добавочная селезенка,

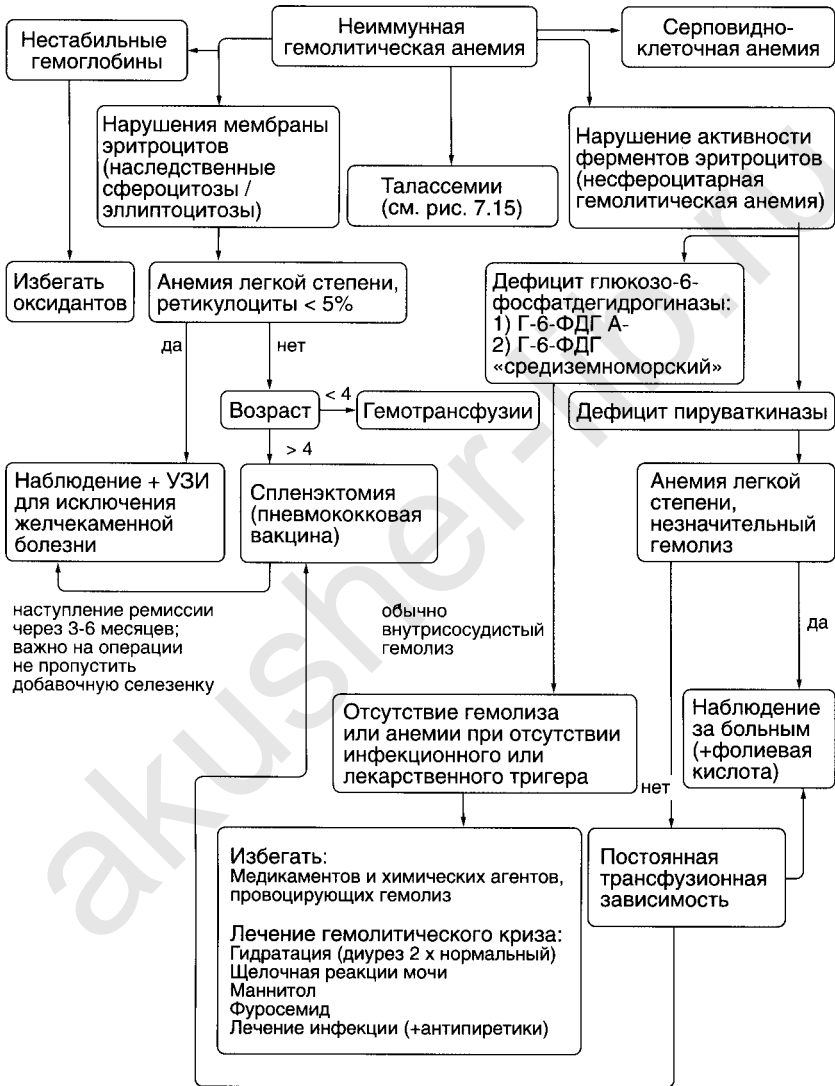


Рис. 7.5. Алгоритм лечения микросфероцитарной анемии.

пропущенная при хирургическом вмешательстве, либо сопутствующий дефект эритроцитов, например, дефицит пируваткиназы.

Пациенты с компенсированным гемолизом нуждаются в наблюдении, при образовании камней в желчном пузыре им выполняется холецистэктомия (предпочтительно – лапароскопически). Изменение тактики лечения обусловлено тем, что после удаления селезенки у больных резко увеличивается риск развития сепсиса.

## *Резюме*

1. Наследственный микросфероцитоз – врожденная гемолитическая анемия, обусловленная дефектом структуры мембраны эритроцитов.
2. Диагностические критерии:
  - заболевание выявляется в детском или юношеском возрасте;
  - клинические проявления включают анемию (не всегда), интермиттирующую желтуху и спленомегалию;
  - в периферической крови нормальный или умеренно сниженный уровень гемоглобина, ретикулоцитоз, микросфероциты, повышение показателей MCHC и RDW;
  - повышение содержания свободного билирубина сыворотки крови;
  - резкое снижение осмотической резистентности эритроцитов, в том числе после суточной инкубации.
3. Основные принципы лечения:
  - спленэктомия при гемолитических кризах и субкомпенсированном гемолизе;
  - наблюдение при компенсированном гемолизе, при необходимости – холецистэктомия.

## Синдром наследственного эллиптоцитоза (наследственный эллиптоцитоз)

Синдром наследственного эллиптоцитоза включает в себя совокупность генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся обнаружением в мазке периферической крови эритроцитов эллипсообразной формы (рисунок 7.6).

Заболевание встречается во всех населенных регионах земного шара и не имеет расовых или этнических особенностей. Заболеваемость составляет в среднем от 3 до 5 на 10000 населения. Как и наследственный микросфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз (НЭ) наследуется по аутосомно-доминантному типу, что в большинстве случаев ассоциируется

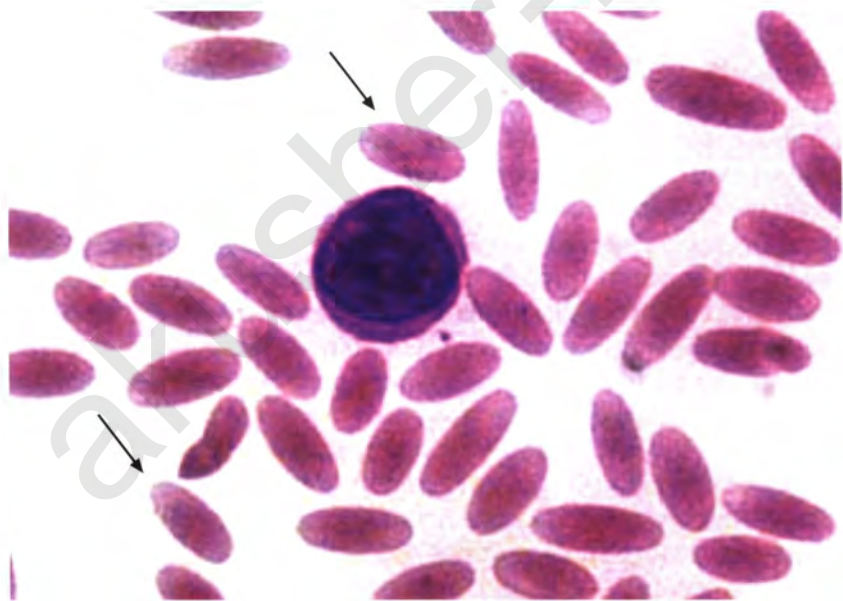


Рис.7.6. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому,  $\times 2000$ .  
Наследственный эллиптоцитоз.



с минимальными клиническими проявлениями. Гомозиготные формы НЭ характеризуются выраженной гемолитической анемией.

В синдром НЭ входят:

- общий НЭ (наследуется по доминантному типу);
- гомозиготный НЭ;
- сфероцитарный НЭ;
- наследственный пиропойкилоцитоз;
- овалоцитоз Юго-Восточной Азии.

### ***Патогенез***

В основе патогенеза НЭ лежат дефекты структурных белков мембраны, приводящие к нарушению ее функции, изменению формы эритроцитов и в ряде случаев гемолизу. В настоящее время доказано, что первичные патогенетические нарушения при НЭ связаны с дисфункцией или дефицитом спектрина, белка 4.1 и гликофорина. Наиболее часто выявляются мутации генов, кодирующих  $\alpha$ -спектрин, менее часто белок 4.1 и редко гликофорин. Нарушения функции и аминокислотного состава названных белков мембраны являются причиной продукции эллипсоидных эритроцитов, которые разрушаются при прохождении через узкие капилляры и синусы селезенки.

### ***Клинико-лабораторные данные***

Для всех вариантов НЭ характерно наличие не менее чем 15% эллипсоидных эритроцитов, однако клиническая картина отличается выраженной гетерогенностью (таблица 7.3.).

Таблица 7.3.

*Клиническая классификация синдрома наследственного эллиптоцитоза (НЭ)*

Общий НЭ		Гомозиготный НЭ	Наследственный пиропойкилоцитоз	Сфероцитарный НЭ	Овалоцитоз Юго-Восточной Азии
Анемия	Нет	Умеренная или тяжелая	Тяжелая	Легкая или умеренная	Нет
Гемолиз	Нет или легкий	Умеренный или тяжелый	Тяжелый	Легкий или умеренный	Нет
Спленомегалия	Нет	Есть	Есть	Есть	Нет
Мазок периферической крови	15–90% эллиптоцитов	Пойкилоциты, эллиптоциты, фрагментированные клетки	Пойкилоцитоз, эритроциты в стадии фрагментации, микросфероциты	Эллиптоциты, сфероциты	Округленные эллиптоциты, некоторые имеют поперечные полосы, разделяющие клетку
Осмотическая стойкость	Нормальная	Снижена	Снижена	Снижена	Нормальная / снижена
Тип наследования	Доминантный	Рецессивный	Рецессивный	Доминантный	Доминантный
Особенности	Случаи пойкилоцитоза с тяжелым гемолизом у детей	Снижение MCV	Снижение MCV		Ригидные эритроциты, которые не поражаются малярийным плазмодием

**Общий наследственный эллиптоцитоз.** В большинстве случаев заболевание выявляется случайно при рутинном исследовании мазка периферической крови, в котором определяются эллиптоциты. У таких пациентов обычно отсутствует анемия, нет спленомегалии, продолжительность жизни эритроцитов соответствует нормальным показателям. В противоположность клиническим данным, в мазке выявляются выраженные патологические изменения – от 15 до 100% эллиптоцитов. В некоторых случаях может наблюдаться незначительный компен-

сированный гемолиз без анемии. В 5–20% случаев гемолиз не компенсирован, что выражается в умеренной анемии (уровень гемоглобина обычно в пределах 90–120 г/л, ретикулоциты 200–250‰). У этих больных в мазке периферической крови определяется большое количество пойкило- и эллиптоцитов; при объективном исследовании может выявляться спленомегалия; с различной частотой обнаруживается холелитиаз.

**Гомозиготный наследственный эллиптоцитоз.** Для гомозиготного НЭ характерна гемолитическая анемия различной степени тяжести. Морфологические характеристики этого вида НЭ – пойкило-, микроэллиптоцитоз и фрагментация эритроцитов. В большинстве случаев у родителей обнаруживается негемолитический НЭ, поскольку мутации в одной аллели  $\alpha$ -спектрина обычно клинически не значимы. Дети же таких родителей могут быть гомозиготными по данной мутации, что и будет определять характер заболевания – гомозиготный НЭ. Описаны случаи с гомозиготной мутацией, приводящей к синтезу патологического спектрина  $Sp \alpha^{1/65}$ , а также мутацией, являющейся причиной синтеза патологического спектрина  $Sp \alpha^{1/74}$ . У пациентов, гомозиготных по  $Sp \alpha^{1/65}$ , определяется умеренная гемолитическая анемия. Тяжелая анемия, часто требующая проведения спленэктомии, характерна для больных гомозиготных по  $Sp \alpha^{1/74}$ . У таких больных в крови может определяться большое количество микросфероцитов, что значительно затрудняет проведение дифференциально-го диагноза с наследственным пиропойкилоцитозом.

**Наследственный пиропойкилоцитоз.** Заболевание проявляется тяжелой врожденной гемолитической анемией, выраженным микропойкилоцитозом и характеризуется аутосомным типом наследования. Патогенез заболевания обусловлен двойной гетерозиготной мутацией гена  $\alpha$ -спектрина. Во многих семьях у одного из родителей или у близнеца определяется негемолитический тип заболевания, второй из родителей здоров. Негемолитический характер патологии обусловлен монозиготным состоянием мутированного гена, когда дефицит  $\alpha$ -спек-

трина восполняется его повышенным синтезом. Как уже было замечено, у здоровых людей  $\alpha$ -спектрин синтезируется в избытке, и «лишний» белок подвергается деградации.

Наследственный пиропойкилоцитоз (НП) рядом авторов рассматривается как вариант общего НЭ. Основаниями для этого являются случаи обнаружения НП и общего НЭ в одних и тех же семьях и идентичность молекулярных дефектов спектрина при этих двух заболеваниях. Основным из фундаментальных отличий между НП и общим НЭ с выраженным гемолизом является парциальный дефицит спектрина в эритроцитах, вычисленный по соотношению спектрин/бандированный белок 3, которое снижается при НП. У больных НП в младенчестве или раннем детстве определяется тяжелая гемолитическая анемия – от 50 до 90 г/л, уровень ретикулоцитов 130–350%. В мазке периферической крови – выраженный пойкилоцитоз, микросфероцитоз, микроэллиптоцитоз, клеточные фрагменты. Отмечается снижение MCV, MCHC – в пределах нормы, осмотическая стойкость эритроцитов снижена.

**Сфероцитарный НЭ (сфероцитарный эллиптоцитоз).** Для данного синдрома характерно наличие двух различных по морфологии популяции клеток: эритроциты, которые более округлы, чем типичные эллиптоциты и микросфероциты, количество которых может широко варьировать. В отличие от других проявлений синдрома НЭ, при сфероцитарном НЭ (СНЭ) не определяются пойкилоциты и фрагменты клеток. СНЭ выявляется преимущественно среди европейских семей и составляет примерно 15–25% случаев наследственного эллиптоцитоза жителей Кавказа. Характерен не полностью компенсированный гемолиз с легкой анемией; возможны апластические кризы. Осмотическая стойкость эритроцитов снижена, при объективном исследовании определяется гепатомегалия. Для гомозиготных случаев характерна тяжелая гемолитическая анемия.

**Овалоцитоз Юго-Восточной Азии.** Этот вариант синдрома НЭ, известный также как «стоматоцитарный эллиптоцитоз», харак-

теризуется наличием округленных эллиптоцитов (овалоцитов), у многих из которых определяется полоса, разделяющую клетку пополам. Заболевание распространено среди жителей Малайзии, Новой Гвинеи, Индонезии и Филиппин. Анемия и признаки гемолиза не характерны. Эритроциты ригидны, их термостойкость повышена, осмотическая стойкость снижена. Такие клетки защищены от внедрения малярийного плазмодия. При молекулярно-генетических исследованиях определяются мутации гена, кодирующего бандированный белок 3. Дефектом этого белка объясняется и резистентность к паразитам малярии, для которых бандированный белок 3 служит рецептором.

### ***Диагноз и дифференциальный диагноз***

Первичная лабораторная оценка больных с подозрением на НЭ включает общий анализ крови (может определяться анемия, ретикулоцитоз, снижение MCV (случаи с микроцитозом)), биохимический анализ (повышение уровня общей ЛДГ и непрямого билирубина). Более детальная оценка мазка периферической крови необходима для постановки диагноза НЭ и определения его варианта.

Диагноз НЭ устанавливается при нахождении более 15% эллиптоцитов (чаще всего их количество достигает 50–90%). У нормальных людей число эллиптоцитов всегда менее 15%. Наличие 15–90% эллиптоцитов в мазке периферической крови в сочетании с отсутствием или минимальным гемолизом характерно для общего НЭ.

Выявляемый пойкилоцитоз является свидетельством в пользу гомозиготного НЭ или НП. Обнаружение фрагментов клеток, сочетающееся с выраженным микросфероцитозом и небольшим количеством эллиптоцитов, подтверждает диагноз НП.

Для сфероцитарного НЭ характерно наличие двух различных по морфологии популяции клеток: а) более округлых эритроцитов, чем типичные эллиптоциты; б) микросфероцитов.

Диагноз овалоцитоза Юго-Восточной Азии наиболее вероятен при выявлении у жителей данного региона более 30% овалоцитов, часть из которых имеет полосу, делящую клетку пополам.

В ряде случаев необходимо проведение дополнительных лабораторных и молекулярно-генетических исследований. Так определение соотношения «спектрин/ бандированный белок 3» необходимо для проведения дифференциальной диагностики между НП и общим НЭ с выраженным гемолизом (снижено при НП).

## *Лечение*

Большинство больных с общим НЭ и овалоцитозом Юго-Восточной Азии не нуждаются в лечении. При выраженной хронической гемолитической анемии, осложняющей другие варианты заболевания (гомозиготный НЭ, НП, сфероцитарный НЭ), может быть показана спленэктомия. После удаления селезенки в большинстве случаев нормализуется уровень гемоглобина и снижается количество ретикулоцитов, несмотря на персистирующий эллиптоцитоз.

## *Резюме*

1. Синдром наследственного эллиптоцитоза включает в себя совокупность генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся обнаружением в мазке перифериче-

ской крови эритроцитов эллипсообразной формы: общий НЭ, гомозиготный НЭ, сфероцитарный НЭ, наследственный пиропойкилоцитоз и овалоцитоз Юго-Восточной Азии.

2. Патогенетической основой синдрома являются дефекты структурных белков мембраны эритроцитов.
3. Степень тяжести клинических проявлений синдрома варьирует и зависит от формы заболевания.
4. Диагноз НЭ устанавливается при нахождении в мазке периферической крови более 15% эллиптоцитов (чаще всего их количество достигает 50–90%).
5. Спленэктомия является эффективным методом лечения в случаях с некомпенсированным гемолизом.

## **Стоматоцитозы**

Стоматоциты – это эритроциты с разрезом («стомой») в центре клетки на месте округлого бледного диска, определяющегося у нормальных клеток (рисунок 7.7).

Незначительное количество стоматоцитов может наблюдаться у здоровых людей, а также при алкоголизме и заболеваниях гепатобиллиарной зоны. Кроме того, приобретенный стоматоцитоз выявляется у пациентов, лечившихся винкристином и навельбином.

Выраженный стоматоцитоз наблюдается при редких наследственных заболеваниях: наследственном стоматоцитозе (характерно повышенное содержание внутриклеточной жидкости) и наследственном ксероцитозе (характерна дегидратация клеток). Стоматоцитоз также ассоциируется с отсутствием резус-антигена на мембранах эритроцитов. При каждом из этих заболеваний определяется легкая или средней тяжести гемолитическая анемия.

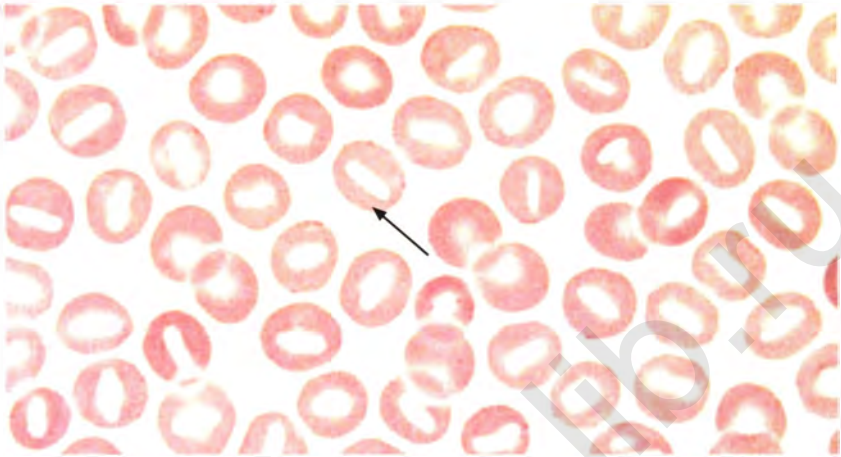


Рис. 7.7. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому  $\times 1000$ .  
*Наследственный стоматоцитоз.*

В основе патогенеза наследственного стоматоцитоза и ксероцитоза лежат врожденные дефекты механизмов транспорта через мембрану эритроцитов катионов и воды.

**Наследственный стоматоцитоз.** Наследственный стоматоцитоз (синоним — наследственный гидроцитоз) — гетерогенная группа наследуемых по аутосомно-доминантному типу гемолитических анемий, причиной которых является нарушение транспорта натрия через клеточную мембрану эритроцитов. Основные патогенетические нарушения обусловлены ускорением транспорта натрия внутрь клетки, в 15–20 раз превышающим нормальные показатели. Это ведет к увеличению содержания внутриклеточного натрия, в меньшей степени снижению внутриклеточного калия, общему увеличению концентрации моновалентных катионов клетки, и как следствие — увеличению внутриклеточной жидкости. У части больных с наследственным стоматоцитозом определяется отсутствие бандированного протеина 7 («стоматина»).



Тяжесть клинических проявлений заболевания может широко варьировать как у больных различных семей, так и в одной семье. У большинства больных наблюдается интермиттирующая анемия и желтуха, которые чаще всего не требуют лечения. Редко определяется тяжелая анемия, требующая проведения гемотрансфузий. Уровень ретикулоцитов обычно в пределах 100–200‰. Отмечается увеличение MCV, в то время как MCHC в пределах нормы или ниже (как проявление повышенного содержания внутриклеточной жидкости). В мазке периферической крови определяется 10–50% стоматоцитов. Осмотическая стойкость эритроцитов снижена. Основой для постановки диагноза является определение содержания внутриклеточных катионов: повышение натрия и снижение калия. У большинства больных с гемолизом спленэктомия дает выраженный положительный эффект.

**Наследственный ксероцитоз.** Наследственный ксероцитоз — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, для которого характерна гемолитическая анемия с дегидратацией эритроцитов в сочетании с повышением их осмотической стойкости. Механизм клеточной дегидратации заключается в потере внутриклеточного калия, которая не компенсируется повышением концентрации внутриклеточного натрия. При оценке катионного состава эритроцитов определяется незначительное повышение внутриклеточного натрия, значительное снижение внутриклеточного калия, снижение общего содержания катионов в клетке, что и является причиной клеточной дегидратации. Дефекты структурных белков клеточной мембраны отсутствуют. У ряда пациентов определяется увеличение содержания фосфатидилхолина в эритроцитах.

Степень гемолиза у больных с наследственным ксероцитозом колеблется от умеренной до выраженной. Характерно повышение MCHC вследствие клеточной дегидратации, в то время как MCV незначительно снижен. В мазке периферической

крови определяются стоматоциты, мишеневидные эритроциты, а также клетки с глыбками гемоглобина по периферии. Осмотическая стойкость эритроцитов повышена. Спленэктомия у таких больных дает минимальный эффект.

**Промежуточные формы стоматоцитозов.** Существует еще ряд заболеваний, связанных с нарушением транспорта катионов через клеточную мембрану и характеризующихся стоматоцитозом. В периферической крови при этих заболеваниях определяются стоматоциты и мишеневидные клетки; осмотическая стойкость эритроцитов в пределах нормы или незначительно снижена; концентрация внутриклеточного натрия и калия незначительно повышена; общее содержание внутриклеточных катионов и показатель клеточного объема в норме или слегка снижены.

В данном разделе обычно рассматриваются криогидроцитоз и псевдогиперкалиемия.

При криогидроцитозе в эритроцитах *in vitro* при 5° С определяется увеличение содержания натрия, и аутогемолиз в таких условиях более выражен, чем при температуре 37° С. В целом для криогидроцитоза характерно развитие гемолитической анемии легкой или средней степени тяжести.

При псевдогиперкалиемии эритроциты начинают терять калий более интенсивно при снижении температуры. В пробирке с кровью, простоявшей несколько часов при комнатной температуре, определяют повышенное содержание калия в сыворотке (в результате более интенсивного выхода калия из эритроцитов). В отличие от криогидроцитоза при псевдогиперкалиемии при снижении температуры наблюдается более интенсивная потеря калия, чем увеличение содержания натрия в клетке. Клинически псевдогиперкалиемия обычно не сопровождается гемолизом и анемией.

В таблице 7.4 представлены характерные основные клинические и лабораторные особенности заболеваний, протекающих с синдромом стоматоцитоза.

Таблица 7.4.

*Особенности заболеваний с синдромом стоматоцитоза*

Стоматоцитоз		Криогидроцитоз	Псевдогиперкалиемия	Ксероцитоз
Анемия	Умеренная/тяжелая	Легкая/умеренная	Нет	Легкая/умеренная
Гемолиз	Выраженный	Умеренный	Незначительный	Умеренный
Мазок периферической крови	Стоматоциты	Стоматоциты	Мишеневидные клетки Стоматоциты	Клетки с глыбками гемоглобина. Мишеневидные клетки Стоматоциты
MCV (норма: 80–100 фл)	110–150	90–105	83–91	84–122
МСНС (норма: 32–36 г/л)	24–30	34–40	34–36	34–38
Осмотическая стойкость	Снижена	Нормальная	Нормальная / повышена	Повышена
Na <sup>+</sup> эр. (норма: 5–12 мэкв/л)	60–100	40–50	Незначительно повышена	10–30
K <sup>+</sup> эр. (норма: 90–103 мэкв/л)	20–55	55–65	Незначительно повышена	60–90
Na <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> эр. (норма: 95–110 мэкв/л)	110–140	100–105	На нижней границе нормы	75–99
Другие особенности	Отсутствие бандированного протеина 7 («стоматин»)	Увеличение тока Na <sup>+</sup> в клетку при снижении t, холодовой аутогемолиз	Увеличение тока K <sup>+</sup> из клетки при снижении t, дегидратация эритроцитов	Увеличение содержания фосфатидилхолина в эритроцитах

**Стоматоцитоз, ассоциирующийся с отсутствием резус антигена.** Наблюдается у пациентов с полным отсутствием экспрессии резус-антигена на мембранах эритроцитов (Rh null). Это чрезвычайно редкая патология (1 случай на 5–6 млн человек). Следует отличать данное нарушение от резус-отрицательного фенотипа (cde), который в общей популяции встречается значительно чаще.

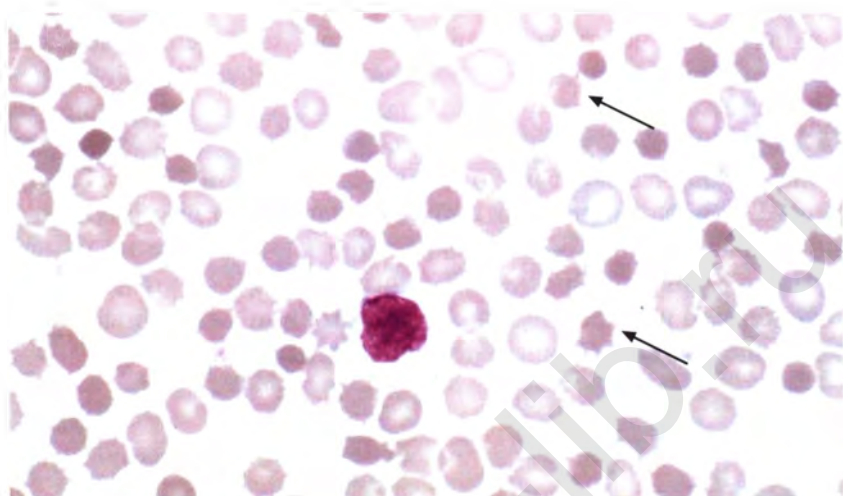
Для этого варианта стоматоцитоза характерна нормохромная гемолитическая анемия легкой или средней степени тяжести (гемоглобин в пределах 80–120 г/л) ретикулоцитоз (6–20%). В мазке периферической крови определяется значительное количество стоматоцитов и сфероцитов. Общее содержание моновалентных катионов и количество внутриклеточной жидкости снижено (дегидратация клеток). Тем не менее, осмотическая стойкость эритроцитов снижена, что является отражением нарушенных свойств клеточной мембраны. Спленэктомия дает отчетливый положительный эффект.

### **Резюме**

1. Стоматоцитоз может быть врожденным и приобретенным. К наследственным формам относятся врожденный стоматоцитоз, врожденный ксероцитоз, криогидроцитоз, псевдогиперкалиемия и стоматоцитоз, ассоциирующийся с отсутствием резус антигена. Причиной развития первых четырех заболеваний является врожденный дефект транспорта моновалентных катионов (натрия и калия) через клеточную мембрану эритроцитов.
2. Тяжесть гемолитической анемии больных с наследственным сфероцитозом определяется формой заболевания. Спленэктомия в большинстве случаев, кроме наследственного ксероцитоза, дает отчетливый клинический эффект.

### **Акантоцитозы**

Акантоциты — эритроциты с несколькими нерегулярно расположенными роговидными выростами. Клетки выгля-



**Рис. 7.8.** Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому  $\times 1000$ .  
*Наследственный акантоцитоз (абеталиппротеинемия).*

дят плотными, и не определяется бледный центральный диск, характерный для нормальных эритроцитов (рисунок 7.8). От эритроцитов акантоциты отличаются меньшим числом выростов и высокой вариабельностью их длины и ширины. Приобретенный акантоцитоз может наблюдаться при гипотиреозе, после спленэктомии и при тяжелых заболеваниях печени. Акантоцитоз при заболеваниях печени обусловлен изменением липидного состава мембран эритроцитов – холестерина и фосфолипидов. Наследственный акантоцитоз выявляется при абеталиппротеинемии и у больных с фенотипом Мак-Леода.

**Абеталиппротеинемия.** Абеталиппротеинемия (синдром Bassen-Kornzweig) – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся акантоцитозом, селективной жировой мальабсорбцией, гипополипидемией, изменениями сетчатки и прогрессирующей атаксией. Первичные патогенетические нару-

шения обусловлены дефектом синтеза апопротеина В, что в итоге приводит к отсутствию в организме некоторых липопротеиновых фракций. Причина взаимосвязи между нарушениями липидного обмена и формированием акантоцитов окончательно не установлена.

Заболевание манифестирует уже на первом году жизни и проявляется стеатореей и задержкой роста. Пигментная ретинопатия и прогрессирующая атаксия впервые обычно диагностируется в возрасте 5–10 лет. Прогрессирующие неврологические расстройства являются причиной смерти большинства больных во второй или третьей декаде жизни. В некоторых случаях причиной смерти могут являться тяжелые нарушения сердечного ритма и сердечная недостаточность. При анализе периферической крови определяется гемолитическая анемия легкой или средней степени тяжести, уровень ретикулоцитов в норме или незначительно повышен. В мазке периферической крови — 60–70% акантоцитов.

Осмотическая стойкость эритроцитов в норме, либо незначительно повышена. При биохимическом исследовании крови определяются очень низкие показатели холестерина, фосфолипидов и триглицеридов. Диагноз подтверждается при отсутствии в сыворотке крови бета-липопротеинов.

**Фенотип Мак Леода.** Для фенотипа Мак-Леода характерно снижение экспрессии антигена Келла на поверхности мембран эритроцитов, и как следствие — снижение реактивности к анти-Келл антителам. Причина сниженной экспрессии заключается в отсутствии антигена Кх — белка, который является предшественником антигена Келла.

Характерными признаками заболевания являются акантоцитоз, полихромазия, легкая анемия с полностью компенсированным гемолизом и предрасположенность к иммунизации к антигену Келла. Число акантоцитов в мазке периферической крови колеблется от 25 до 85%.

## **Резюме**

1. Акантоцитоз – признак ряда наследственных и приобретенных заболеваний с нарушениями липидного обмена, отражающимися на свойствах мембраны эритроцитов.
2. К наследственным формам акантоцитозов относятся фенотип Мак-Леода и абеталипопротеинемия (синдром Bassen-Kornzweig), для которой кроме акантоцитоза характерен ряд выраженных системных расстройств.

## **Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов**

Среди известных в настоящее время энзимопатий эритроцитов далеко не все сопровождаются развитием гемолитической анемии (например, дефицит редуктазы цитохрома  $b_5$ , вследствие чего отмечается развитие метгемоглобинемии). Наибольшее клиническое значение в рамках наследственной гемолитической анемии имеет дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Намного реже, чем дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, встречается дефицит пируваткиназы. Гемолитические анемии, обусловленные нарушениями других ферментов гликолиза эритроцитов (дефицит гексокиназы, глюкозофосфатизомеразы, альдолазы, нарушения метаболизма пуринов и пиримидина и др.), встречаются чрезвычайно редко.

## **Связанные с нарушением активности Г-6-ФДГ**

Снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – самая частая причина наследственных гемолити-

ческих анемий, связанных с нарушением активности ферментов эритроцитов. Физиологическая роль фермента Г-6-ФДГ, катализирующего начальный этап гексозомонофосфатного шунта, заключается в защите эритроцитов от воздействия активных форм кислорода. Значение низкого уровня Г-6-ФДГ в генезе гемолитической анемии было установлено Р.Е. Carson в 1956 году, описавшего группу солдат-афроамериканцев, у которых развилась острая гемолитическая анемия с гемоглобинурией на фоне лечения антималярийными препаратами.

В мире насчитывается около 200 миллионов человек со снижением уровня Г-6-ФДГ. Дефицит этого фермента чаще встречается в регионах, эндемичных по малярии (Африка, Юго-Восточная Азия), что является защитным механизмом: в клетках с дефицитом Г-6-ФДГ рост малярийного плазмодия ингибируется.

### *Этиология и патогенез*

Ген Г-6-ФДГ локализуется на X хромосоме. В норме у мужчин и женщин имеется одинаковая активность фермента. В этой связи считается, что одна из X хромосом в каждой клетке у женщин неактивна. У подавляющего большинства людей имеется нормальная форма энзима — Г-6-ФДГ В, однако всего известно более 400 вариантов данного фермента.

Развитие дефицита Г-6-ФДГ обусловлено точечными мутациями гена, расположенного на X-хромосоме. Это приводит к снижению активности фермента и/или уменьшению его стабильности. Дефицит Г-6-ФДГ в эритроцитах сопровождается нарушением восстановления НАДФ и глутатиона. В результате снижается устойчивость эритроцитов к воздействию активных форм кислорода, продуцирующихся в организме при приеме ряда медикаментов (антималярийные препараты, суль-



фаниламидами, нитрофураны, аспирин и др.), воздействию бактерий или употреблении в пищу конских бобов.

В соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) выделяют 5 вариантов активности Г-6-ФДГ:

- I (уровень фермента <10% от нормы, что сопровождается хронической гемолитической анемией);
- II (уровень Г-6-ФДГ <10% от нормы, но наблюдается только интермиттирующий острый гемолиз);
- III (уровень Г-6-ФДГ от 10 до 60% от нормы, при этом интермиттирующий гемолиз возникает только после инфекций или приема медикаментов);
- IV (уровень Г-6-ФДГ в норме, гемолиз отсутствует);
- V (активность Г-6-ФДГ повышена).

Нормальный тип фермента (Г-6-ФДГ В) встречается у большинства населения и не сопровождается гемолизом (класс IV по классификации ВОЗ). К развитию гемолитической анемии предрасполагают мутации Г-6-ФДГ А+ (встречается у 30% жителей «черной» Африки), Г-6-ФДГ А- (выявляется у 10–15% жителей Центральной, Западной Африки и афроамериканцев), Г-6-ФДГ «средиземноморская» (характерна для стран бассейна Средиземного моря) и Г-6-ФДГ «Canton» (встречается в Азии). В России дефицит Г-6-ФДГ выявляется в среднем у 2% населения, чаще всего у жителей Дагестана.

### ***Клиническая картина***

Выделяют 4 клинических варианта дефицита Г-6-ФДГ: острая гемолитическая анемия; врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия; неонатальная гипербилирубинемия; фавизм.

**Острая гемолитическая анемия.** Наблюдается при наиболее частых вариантах дефицита Г-6-ФДГ (Г-6-ФДГ А- и Г-6-ФДГ «средиземноморского» типа). Вне криза состояние больных удовлетворительное, гематологические показатели в пределах нормы. Гемолитический криз с внутрисосудистым гемолизом развивается при воздействии провоцирующих агентов, к которым относятся ряд медикаментов (противомаларийные препараты, сульфаниламиды, бисептол, налидиксовая кислота, аскорбиновая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты), инфекционные заболевания (острая пневмония, сальмонеллез), диабетический кетоацидоз.

При развитии гемолитического криза у больных появляются бледность, иктеричность кожи и склер, темная или черная моча (в связи с гемоглобинурией). При выраженной гемоглобинурии возможно развитие острой почечной недостаточности (чаще на фоне предшествующих заболеваний почек). Анемия обычно выражена умеренно, но может быть тяжелой (уровень гемоглобина 30–40 г/л и ниже). Крайне редко развивается опасный для жизни апластический криз, характеризующийся резким снижением уровня гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и эритрокариоцитов в костном мозге.

В большинстве случаев в среднем через неделю острый гемолиз спонтанно купируется. Это связано с тем, что «старая» популяция эритроцитов замещается клетками с достаточным для противодействия оксидантам уровнем фермента.

**Врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия.** Наблюдается редко, при I типе дефицита Г-6-ФДГ, и характеризуется врожденной или появляющейся с раннего детского возраста умеренно выраженной несфероцитарной нормоцитарной нормохромной гемолитической анемией. При воздействии провоцирующих агентов развивается типичный гемолитический криз с внутрисосудистым гемолизом.

**Неонатальная гипербилирубинемия** наблюдается у новорожденных и характеризуется острой гемолитической анемией

с гипербилирубинемией. Встречается при «средиземноморском» и «Canton» вариантах дефицита Г-6-ФДГ. Провоцирующие факторы не установлены.

**Фавизм.** Острая гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом, которая развивается обычно у детей 1–5 лет после употребления в пищу конских бобов (*Vicia fava*). Встречается у незначительного количества больных со «средиземноморским» вариантом дефицита Г-6-ФДГ, так как для развития фавизма необходимы дополнительные врожденные нарушения метаболизма.

### *Лабораторные данные*

*Клинический анализ крови.* Вне криза у подавляющего большинства больных показатели периферической крови в пределах нормы. При развитии гемолитического криза выявляется анемия, которая может достигать тяжелой степени (уровень гемоглобина 30 г/л и ниже), ретикулоцитоз и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. При врожденной несфероцитарной гемолитической анемии уровень гемоглобина в пределах 80–100 г/л.

*Анализ мочи.* В осадке мочи эритроциты отсутствуют. Характерными признаками внутрисосудистого гемолиза являются наличие в моче гемосидерина и свободного гемоглобина.

*Миелограмма.* В костном мозге выявляется резкое раздражение эритроидного ростка со снижением лейкоэритробластического соотношения до 1:1 и меньше.

*Биохимические исследования.* Патогномичным признаком заболевания является снижение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах (в том числе – вне гемолитического криза). При развитии гемолиза обнаруживается повышение свободного гемоглобина в плазме, а также увеличение уровня свободного билирубина.

## *Диагноз и дифференциальный диагноз*

В большинстве случаев диагноз впервые ставится при развитии острого гемолиза на фоне инфекционного заболевания или приема медикаментов. При этом необходимо исключить другие формы наследственных гемолитических анемий, а также иммунные гемолитические анемии.

Основой для дифференциальной диагностики является типичная клиническая картина гемолитического криза с внутрисосудистым гемолизом и обнаружение сниженной активности Г-6-ФДГ в эритроцитах.

## *Лечение*

В первую очередь, необходимо избегать приема медикаментов и контакта с химическими веществами, которые могут спровоцировать гемолиз при дефиците Г-6-ФДГ. К таким медикаментам и химическим соединениям относятся: ацетанилид (химикат, использующийся для производства, в частности, красителей), доксорубин, изобутил нитрит, метиленовый синий, налидиксовая кислота, нафталин, нитрофурантоин (фурадантин), примахин, сульфаметоксазол, сульфаниламид (стрептоцид), сульфапиридин, сульфациетамид, феназопиридин (пиридиум), фенилгидразин, фуразолидон.

При развитии гемолитического криза в первую очередь необходимо отменить «провоцирующий» медикамент. В случае выраженного внутрисосудистого гемолиза необходима профилактика острой почечной недостаточности (форсированный диурез). При развитии острой почечной недостаточности проводится весь комплекс необходимых мероприятий (вплоть до гемодиализа). При апластическом кризе по жизненным пока-

заниям проводятся трансфузии эритроцитарной массы. При тяжелой врожденной несфероцитарной гемолитической анемии в ряде случаев необходимы обменные трансфузии эритроцитов. У небольшой части этих пациентов эффективна спленэктомия.

### ***Резюме***

1. Генетически обусловленное снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы характеризуется развитием острой, реже хронической гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом.
2. Выделяют 4 клинических варианта дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы:
  - острая гемолитическая анемия (развивается при воздействии провоцирующих агентов: приеме ряда медикаментов, инфекционных заболеваниях, диабетическом кетоацидозе);
  - врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия;
  - неонатальная гипербилирубинемия;
  - фавизм.
3. Основные принципы лечения:
  - отмена «провоцирующего» медикамента;
  - профилактика, при необходимости – лечение острой почечной недостаточности.

### **Связанные с дефицитом пируваткиназы**

Дефицит пируваткиназы (ПК) является второй по частоте энзимопатией после дефицита глюкозо-6-фосфатдегидроге-

назы. Наибольшее число случаев заболевания было описано в Северной Европе, США и Японии, хотя заболевание встречается повсеместно.

### *Этиология и патогенез*

ПК представляет собой тетрамерный белок с молекулярным весом 230 kDa. Фермент катализирует превращение фосфоэнолпирувата в пируват. Это одна из двух реакций гликолиза, в результате которых происходит синтез АТФ. ПК кодируется двумя различными генами – PKM2 и PKLR, в результате чего синтезируется четыре изоэнзима ПК (PK-M1, PK-M2 (кодируется геном PKM2) и PK-L, PK-R (кодируется геном PKLR)).

Гемолитическая анемия, ассоциированная с дефицитом ПК, связана с мутациями гена PKLR. Описано более 50 различных мутаций этого гена в связи с гемолитической анемией.

Дефицит ПК является причиной снижения синтеза АТФ в эритроцитах. Недостаток АТФ приводит к нарушению функции АТФ-азного насоса клеточной мембраны и к потере ионов калия (при этом концентрация ионов натрия в эритроците не возрастает). Цепь патогенетических нарушений в итоге ведет к повреждению клеточной мембраны, потере ее пластичности и разрушению клеток в селезенке и печени. Следует заметить, что уровень АТФ может оставаться нормальным при значительном ретикулоцитозе и быть причиной диагностических ошибок. Определение нормального уровня АТФ в таких случаях объясняется наличием митохондрий в ретикулоцитах, что дает возможность получения АТФ путем не только гликолиза, но и окислительного фосфорилирования.

## ***Клиническая картина***

Клинические проявления дефицита ПК достаточно вариабельны. Встречается как случаи тяжелой неонатальной гемолитической анемии, требующие множественных гемотрансфузий, так и бессимптомные формы заболевания, случайно выявляемые уже в зрелом возрасте. В отличие от гемолиза, обусловленного дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, желтуха у детей с дефицитом ПК всегда сопровождается анемией и часто спленомегалией. Так известны тяжелые семейные случаи дефицита ПК, когда смерть детей наступала в возрасте 3–4 лет, если не проводилась спленэктомия. Специфических клинических признаков заболевания не описано, вероятно, ввиду того, что дефицит фермента не затрагивает ни одну из других тканей организма, кроме эритроидной. Клиническое течение может осложняться апластическими кризами. Возникновению криза способствует инфекция (чаще всего вирусная). Начиная со второй декады жизни, у больных с увеличивающейся частотой выявляется холелитиаз. Достаточно редко возникают хронические язвы в области голеней. У больных, получавших массивную гемотрансфузионную терапию, могут выявляться признаки гемосидероза, хотя последний описан и у пациентов с минимальным числом гемотрансфузий или их отсутствием в анамнезе заболевания.

## ***Лабораторные данные, диагноз и дифференциальный диагноз***

В общем анализе крови определяется средней тяжести или тяжелая анемия. Уровень гемоглобина обычно колеблется в пределах 60–100 г/л. В мазке периферической крови выявляются признаки усиленного эритропоэза: полихроматофилия,

анизоцитоз, пойкилоцитоз и различное количество эритроцитов с остатками ядра. Уровень ретикулоцитов составляет 5-15%. Каких-либо морфологических особенностей эритроидных клеток при дефиците ПК не описано. При исследовании костного мозга отмечается гиперплазия эритроидного ростка на фоне гиперклеточности.

Основу диагноза составляет лабораторная оценка активности фермента в эритроцитах. У большинства пациентов с дефицитом ПК эритроцитов уровень фермента составляет от 5 до 25% от нормы. Биохимическая оценка активности ПК относительно часто может давать ложноотрицательные результаты. Избежать ложноотрицательных результатов позволяет тщательная очистка исследуемого материала от лейкоцитов. Лейкоцитарный ген РКМ2 не повреждается в случаях с дефицитом ПК эритроцитов, а активность ПК лейкоцитов в 300 раз превышает таковую в эритроцитах.

Возможна пренатальная диагностика в семьях с высоким риском возникновения заболевания. В данных случаях предпочтительно использование молекулярно-генетических методик для выявления мутированного гена, так как для использования биохимического метода, определяющего активность фермента, необходимо относительно большое количество крови плода, что сопряжено с рядом трудностей.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с приобретенным дефицитом ПК эритроцитов. Данные состояния могут наблюдаться при острых лейкозах, некоторых вариантах миелодиспластического синдрома, после проведения химиотерапии. Причины, приводящие к дефициту ПК при описанных заболеваниях и состояниях, довольно разнообразны и связаны главным образом с повреждением стволовой клетки. Отличительной особенностью приобретенного дефицита ПК является то, что активность фермента снижается не настолько сильно, чтобы быть причиной гемолитической анемии.



## *Лечение*

Если в течение первых лет жизни у больного определяется тяжелая анемия, показано проведение гемотрансфузионной терапии. Поддержание гемоглобина на уровне 80 г/л дает возможность ребенку нормально расти и развиваться с минимальным риском возникновения угрожающих жизни апластических кризов. В последующем выполнение спленэктомии позволяет значительно уменьшить выраженность анемии. Спленэктомия следует по возможности выполнять после достижения 5-летнего возраста, так как выполнение этой хирургической операции на более ранних сроках резко увеличивает риск возникновения сепсиса. Известен один случай дефицита ПК, сопровождающегося тяжелым гемолизом, у мальчика, излеченного аллогенной трансплантацией костного мозга.

## *Резюме*

1. Генетически обусловленный дефицит пируваткиназы эритроцитов характеризуется развитием хронической гемолитической анемии различной степени тяжести.
2. Основу лечения случаев с тяжелой гемолитической анемией составляют гемотрансфузии с последующей (после достижения 5-летнего возраста) спленэктомией.

## **Редкие формы энзимопатий гликолиза эритроцитов, связанные с гемолитической анемией**

**Дефицит гексокиназы.** Гексокиназа (ГК) катализирует переход глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Это первый фермент глико-

лизного пути, играющий ключевую роль в регуляции утилизации глюкозы. Активность ГК является самой низкой среди всех ферментов гликолиза и снижается по мере старения клеток. Дефицит ГК приводит к субнормальной утилизации глюкозы и выработке молочной кислоты. Известно несколько генов ГК человека – НК1, НК2, НК3 и НК4. Ген НК 1, расположенный на 10 хромосоме, кодирует ГК эритроцитов. В настоящее время известна лишь одна мутация данного гена, ассоциирующаяся с гемолитической анемией.

В мире описано ничтожно количество случаев заболевания (менее 50) (Европа, Средиземноморье, Скандинавия и Азия). Заболевание передается от родителей потомкам по аутосомно-рецессивному типу. В 25% описанных случаев имела место неонатальная гипербилирубинемия, требовавшая проведения гемотрансфузий. У большинства же пациентов легкая анемия с рекуррентными эпизодами желтухи диагностировалась после первой декады жизни. Часто выявлялась спленомегалия. Спленэктомия уменьшает проявления анемии, но не излечивает ее.

Каких-либо особенностей в морфологии эритроцитов при дефиците ГК не описано. Диагноз устанавливается путем определения активности фермента в эритроцитах. Ввиду того, что активность ГК зависит от возраста клеток, исследование должно проводиться при обязательном учете уровня реткулоцитов (в них активность фермента выше) или основываться на результатах определения других «возраст-зависимых» ферментов.

**Дефицит глюкозофосфатизомеразы.** Глюкозофосфатизомеразы (ГФИ) катализирует взаимное превращение фруктозо-6-фосфата и глюкозо-6-фосфата. Хотя это и очень редкое заболевание оно занимает третье место в ряду энзимопатий эритроцитов, связанных с гемолитической анемией, после дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пируваткиназы. В мире описано около 100 случаев заболевания (первое описание датируется 1968 годом).

Ген, кодирующий ГФИ, располагается на 19 хромосоме. Описано несколько видов мутаций данного гена, являющихся в итоге причиной гемолиза. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У облигатных гетерозигот по мутантной аллели не выявляются клинических признаков заболевания на фоне незначительно сниженной активности фермента. Симптомы болезни находят у монозигот. Тяжесть анемии широко варьирует. Описаны случаи внутриутробной смерти плода и случаи анемии и гипербилирубинемии в постнатальном периоде. Состояние ряда пациентов требовало проведение регулярных гемотрансфузий. Как и при других гемолитических анемиях течение заболевания может осложняться развитием апластического и гипергемолитического криза. Описаны случаи приапизма у пациентов с дефицитом ГФИ. Спленэктомия позволяет избежать или существенно снизить потребность в гемотрансфузиях. Уровень гемоглобина после проведения спленэктомии обычно составляет 80–100 г/л; количество ретикулоцитов существенно повышается, составляя 50–75%. В мазке периферической крови определяется анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия и часто – наличие ядерных форм эритроцитов. Диагноз подтверждается при определении активности ферментов эритроцитов. Возможно проведение пренатальной диагностики, исследуя активность ферментов в клетках амниотической жидкости.

**Дефицит фосфофруктокиназы.** Фосфофруктокиназа (ФФК) катализирует процесс фосфолирирования фруктозо-6-фосфата. ФФК представляет собой тетрамерный белок, представленный тремя различными фракциями: М – мышечная фракция, L – печеночная фракция и P – тромбоцитарная фракция. Ген, кодирующий М-фракцию, расположен на 1-й хромосоме, L-фракцию – на 21-й и P-фракцию – на 10-й. В эритроцитах содержится в равном количестве М- и L-фракции. Ввиду того, что фермент содержится в различных тканях организма, клинические проявления заболевания в ряде случаев не ограничиваются только гемолитической анемией.

Описано три клинических варианта течения заболевания: а) хроническая гемолитическая анемия с миопатией; б) изолированная хроническая гемолитическая анемия; в) изолированная миопатия.

Первоначально синдром дефицита ФФК был описан как заболевание, характеризующееся наследственной несфероцитарной анемией и миопатией (болезнь Таруи, гликогеноз VII типа). В настоящее время в мире описано более 20 случаев этого заболевания, наследующегося по аутосомно-рецессивному типу. Миопатия проявляется в общей мышечной слабости и сужении объема движений. При морфологическом исследовании мышечной ткани выявляется увеличение содержания гликогена. В ряде случаев уровень гемоглобина в пределах нормы, иногда даже повышен. Признаки гемолиза минимальны. В случаях сочетания миопатии и анемии в биоптате мышечной ткани определяется полное отсутствие активности ФФК, уровень фермента в эритроцитах составляет 50% от нормы. Диагноз заболевания устанавливается на основании исследования ферментного состава эритроцитов. В случаях сочетания анемии и миопатии необходимо определение активности ФФК в биоптате скелетной мышцы.

**Дефицит триозофосфатизомеразы.** Триозофосфатизомераза (ТФИ) катализирует реверсивную изомеризацию глицеральдегид-3-фосфата и дигидроацетон фосфата. Фермент представлен лишь одной фракцией, и ее дефицит отражается на состоянии всего организма, а не отдельной ткани. Ген, кодирующий ТФИ, расположен в коротком плече 12-й хромосомы. При дефиците фермента отчетливо снижается его активность в эритроцитах лейкоцитах, мышцах и фибробластах кожи. В настоящее время в мире описано, по крайней мере, 30 случаев дефицита ТФИ, ассоциированных с гемолитической анемией. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется полиморфной клинической картиной, включающей гемолитическую анемию и выраженные неврологические рас-

стройства (спастичность, моторные нарушения, гипотония). Характеризуется прогрессирующим течением, приводящим к фатальному исходу. В большинстве случаев анемия и гипербилирубинемия определяется при рождении или в течение первых недель жизни. Степень выраженности анемии варьирует, однако состояние большинства детей требовало проведения периодических гемотрансфузий. Гемолитическая анемия является причиной смертельных исходов в первые недели жизни, в дальнейшем причиной смерти служат нарастающая неврологическая симптоматика и тяжелые нарушения сердечного ритма. Большинство детей умирает в возрасте до 5-ти лет. Спленэктомия неэффективна.

Дефицит ТФИ следует подозревать у детей с хронической гемолитической анемией при исключении наиболее распространенных причин гемолиза. Диагноз наиболее вероятен при наличии сопутствующих моторных расстройств. Подтвердить диагноз позволяет определение активности ТФИ в эритроцитах (снижение активности фермента). Пренатальная диагностика в настоящее время возможна при оценке активности фермента в эритроцитах плода.

**Дефицит фосфолицераткиназы.** Фосфолицераткиназа (ФГК) катализирует превращение 1,3-дифосфолицерата в 3-фосфолицерат. Это одна из двух реакций гликолиза, в результате которой из АДФ образуется АТФ. Случаи гемолитических анемий, связанных с дефицитом ФГК, описываются в мире уже более 30 лет. Особенностью дефицита ФГК в ряду ферментопатий гликолиза является его механизм наследования. Это X-сцепленное с полом заболевание: ген, кодирующий ФГК расположен в Xq13. У пациентов мужского пола может наблюдаться тяжелая гемолитическая анемия, часто требующая проведения гемотрансфузий, в то время как у женщин выраженность гемолиза гораздо меньше, так как в кровеносном русле таких пациенток циркулируют нормальные эритроциты и эритроциты с дефицитом ФГК. В большинстве случаев забо-

левания гемолиз сочетается с нарушениями нервной системы. Мальчики с дефицитом ФКГ обычно нормально развиваются до 3–4 лет. В последующем начинают проявляться неврологические расстройства, отягощающиеся анемическим синдромом. Спленэктомия позволяет избавиться от гемотрансфузий, не компенсируя в полной мере гемолитический процесс.

**Дефицит альдолазы.** Альдолаза катализирует превращение фруктозо-1,6-дифосфата в дигидроксиацетон и глицеральдегид-3-фосфат. Известно три фракции фермента: А, В и С. В эритроцитах и мышцах содержится фракция А. Ген, кодирующий альдолазу А, располагается на 16 хромосоме. Дефицит альдолазы чрезвычайно редко служит причиной гемолитической анемии. В настоящее время в мире описано только два случая заболевания. В первом случае родители ребенка, у которого определялась легкая гемолитическая анемия и спленомегалия, были родственниками (двоюродное родство). Во втором случае определялась тяжелая гемолитическая анемия со снижением гемоглобина до 60 г/л и уровнем ретикулоцитов от 7 до 8%. Механизмы гемолиза при дефиците альдолазы не установлены.

## Гемоглобинопатии

Гемоглобинопатии – наследственные гемолитические анемии, связанные с генетически обусловленными качественными или количественными нарушениями структуры цепей глобина. Эта группа включает собственно гемоглобинопатии и талассемии.

При гемоглобинопатиях происходит замена одной или нескольких аминокислот в цепи глобина, что приводит к появлению аномального гемоглобина. При талассемиях редуцируется синтез одной или более нормальных цепей глобина.

В настоящее время известно несколько десятков форм гемоглобинопатий, большинство из которых встречаются в тропических и субтропических регионах и относятся к клиническим раритетам. Наибольшее практическое значение имеют серповидноклеточная анемия и талассемии.

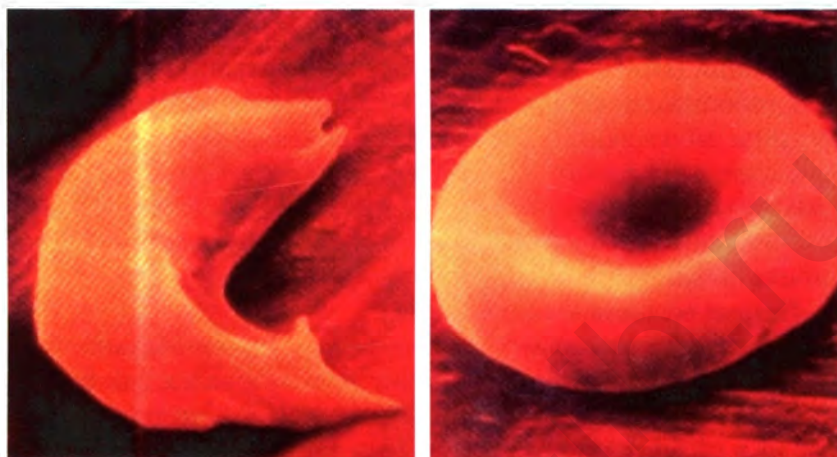
## **Серповидноклеточная анемия**

Серповидноклеточная анемия (СКА) — наиболее частая форма гемоглобинопатии, обусловленная нарушениями структуры глобина. Заболевание впервые описано в 1910 году James V. Herrick.

Серповидноклеточная анемия широко распространена в экваториальной Африке (в отдельных районах характерный генотип имеет 30–40% населения), реже встречается в Индии, странах Среднего Востока, у афроамериканцев. Высокая частота серповидноклеточной анемии в этих регионах обусловлена тем, что наличие гемоглобина S способствует более легкому течению малярии.

### ***Этиология и патогенез***

Молекулярной основой серповидноклеточной анемии является мутация, приводящая к замене тимина на аденин в 6-м кодоне гена  $\beta$ -цепи и соответственно — к замене глутамина на валин в 6-й позиции  $\beta$ -цепи глобина. Итогом описанных генетических нарушений является синтез патологического гемоглобина — гемоглобина S (Hb S). Изменяется молекулярная стабильность и растворимость гемоглобина, что способствует его полимеризации. Эритроциты, содержащие гемоглобин S,



Серповидноклеточный фенотип

Нормальный фенотип

*Рис. 7.9. Электронная микрофотография эритроцита с нормальным и патологическим фенотипом при СКА.*

приобретают серповидную форму в связи с внутриклеточной полимеризацией гемоглобина (рисунок 7.9).

Изменение формы эритроцитов сопровождается уменьшением прочности их мембраны, повышенным разрушением клеток в кровотоке (внутрисосудистым гемолизом), увеличением вязкости крови, уменьшением скорости кровотока, окклюзией кровеносных сосудов.

### ***Клиническая картина***

Заболевание носит врожденный характер, поэтому клинические проявления определяются уже на первом году жизни, обычно после 6-ти месячного возраста. Отсутствие симптоматики в течение первого полугодия жизни объясняется относи-



тельно высоким содержанием в эритроцитах фетального гемоглобина (Hb F). В последующем концентрация фетального гемоглобина снижается, а Hb S — увеличивается. Клиническая картина заболевания обусловлена в большей степени вазоокклюзионными расстройствами, нежели самой анемией. В целом все клинические проявления при СКА можно разделить на две основные группы: острые осложнения заболевания и хронические органические повреждения.

**Острые осложнения заболевания:**

— *вазоокклюзионные расстройства*. Первоначально термин «серповидноклеточные кризы» использовался для описания рецидивирующих болевых атак в костях, грудной клетке и/или в области живота больных серповидноклеточной анемией. В более широком смысле под «кризом» при СКА подразумевается целый ряд синдромов, склонных к постоянному рецидивированию, многие из них могут приводить к летальному исходу. В основе этих синдромов лежит обструкция микроциркуляторного русла серповидными клетками (рисунок 7.10).

В большинстве случаев серьезных изменений гематологических показателей не отмечается. Возникновению кризов у детей чаще всего предшествует инфекция. Провоцирующие факторы кризов у взрослых четко не установлены, но известно, что чаще всего кризы возникают между 15 и 24 часами, после переохлаждения, эмоционального стресса, физического перенапряжения, а также при беременности. Сезонной зависимости в частоте возникновения кризов не установлено.

— *«Hand-Foot» синдром*. Данный синдром возникает обычно в дебюте заболевания, чаще всего на 2-м году жизни ребенка. Характерны внезапно возникающие приступы болей, отечность и выраженная болезненность в области пальцев кистей и стоп. Часто указанные приступы сопровождаются лихорадкой и лейкоцитозом. Продолжительность каждого приступа может достигать одной-двух недель.



**Рис. 7.10.** Схема патогенеза вазоокклюзионных расстройств при СКА.  
Микропрепарат скопления серповидноклеточных эритроцитов в сосудах и синусоидах селезенки.

— *болевы́е кризы́.* Приступы болей — одна из характерных клинических особенностей СКА. Наиболее типичны боли в костях, возникающие вследствие ишемии костного мозга. Чаще всего патологический процесс локализуется в плечевой, бедренной костях и костях голени. Вовлечение костей лицевого черепа наблюдается значительно реже. Боли в животе обусловлены микроинфарктами органов брюшной полости и брюшины. Интенсивность болей достаточно высока, часто определяются симптомы раздражения брюшины. Продолжительность болевого криза обычно составляет 4–5 дней. Увеличение частоты возникновения кризов сочетается с высоким гематокритом и относительно низким уровнем фетального гемоглобина. Взрослые, у которых приступы возникают чаще, в среднем живут достоверно меньше, чем больные с редкими приступами.

В настоящее время не существует эффективного способа лечения вазоокклюзионных кризов при СКА. Основными принципами терапии является гидратация и анальгезия.

Инфузионная терапия улучшает реологию крови, уменьшает ацидоз и способствует скорейшей элиминации клеточных преципитатов. Выбор обезболивающих средств зависит от выраженности болевого синдрома. При слабой или умеренно выраженной боли предпочтительно использование пролонгированных НПВС. Выраженный болевой синдром является показанием для назначения наркотических анальгетиков. В качестве дополнительной терапии доказана эффективность коротких курсов высоких доз кортикостероидов (метилпреднизолон). Проведенные клинические испытания использования низкомолекулярных декстранов, фенотиазина, антифибринолитических средств, бикарбоната и других щелочных растворов не позволяют говорить об эффективности этих препаратов.

При увеличении частоты кризов (более 3 раз в год) назначается гидроксимочевина, прием которой снижает уровень ге-

моглобина (в пределах 100 г/л) и гематокрита (менее 30%), тем самым, улучшая реологические свойства крови и уменьшая вероятность развития криза;

– *поражения центральной нервной системы* относится к одним из самых грозных осложнений СКА. Наиболее часто встречаются острые нарушения мозгового кровообращения, которые составляют 5–15%. При этом у детей в возрасте от 7 до 15 лет наблюдаются окклюзии крупных мозговых сосудов; для детей более позднего возраста и взрослых характерны кровоизлияния в вещество головного мозга и субарахноидальные кровоизлияния. Риск инсульта достоверно возрастает у детей с уровнем фетального гемоглобина менее 8%. Клинические проявления чаще всего проявляются в виде гемипарезов, афазии, сенсорного дефицита. В ряде случаев возможен существенный регресс неврологической симптоматики, но, как правило, полного восстановления утраченных функций не наступает. Риск возникновения инсульта относительно высок у пациентов, которым не проводится постоянная гемотрансфузионная терапия, и существенно снижается после ее начала. Из других неврологических осложнений редко наблюдаются инфаркты спинного мозга и его сдавление экстрamedулярными массами эритропоэтических клеток;

– *острый респираторный синдром* у этих пациентов сопровождается лихорадкой, тахипноэ, болями в грудной клетке, лейкоцитозом периферической крови и двусторонними инфильтратами в легких. Основой его патогенеза являются вазоокклюзионные нарушения и инфекция, которые отягчают друг друга: нарушение кровотока в легочной ткани является благоприятным фоном для развития инфекции; в свою очередь, в инфицированной ткани значительно возрастает риск окклюзионных расстройств. Наиболее часто возбудителями инфекции являются *Mycoplasma pneumoniae*, хламидии, парвовирус В19, респираторные вирусы. Причиной острого респираторного синдрома у больных СКА может служить жировая эмболия

на фоне инфарктов в костном мозге (это наиболее вероятно после болевого криза в костях конечностей). Основу лечения данного осложнения составляют антибактериальная терапия (антибиотики широкого спектра действия, при микоплазменной инфекции – эритромицин) и коррекция гипоксемии (оксигенотерапия, гемотрансфузии);

– *приапизм* наблюдается у большинства мальчиков с СКА. Частота возникновения данного осложнения имеет бимодальное распределение: чаще всего приапизм возникает в возрасте от 5 до 13 лет и в возрасте от 21 до 29 лет. Причиной приапизма являются нарушения кровотока в пещеристых и кавернозных телах полового члена. Обычно, начинаясь с физиологической ночной или утренней эрекции, приапизм продолжается относительно недолго (несколько часов). Осложнение часто рецидивирует и может носить хронический характер. В течение первых часов необходимо начать инфузионную терапию и провести адекватное обезболивание. Если указанные лечебные мероприятия не приносят желаемого эффекта в течение 12 часов, необходимо проведение обменных гемотрансфузий. Безуспешность последних вынуждает прибегать к специализированной урологической помощи;

– *гематологические кризы* характеризуются резким нарастанием анемии. Патогенетически и по времени гематологические кризы не связаны с вазоокклюзионными расстройствами. При несвоевременной диагностике и отсутствии адекватного лечения быстро развивается тяжелая анемия, которая в течение нескольких часов может привести к летальному исходу от острой сердечной недостаточности.

*Апластические кризы.* Эти состояния являются наиболее частым гематологическим осложнением заболевания. Предрасполагающим фактором во многих случаях является инфекция, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой. Результаты ряда эпидемиологических исследований доказывают прямую причастность парвовируса В19 к возникновению апластиче-

ских кризов у больных СКА. На начальных этапах криза в крови наблюдается резкое уменьшение количества ретикулоцитов или их полное отсутствие. Ввиду того, что продолжительность жизни эритроцитов с Hb S не превышает 10–20 дней, уровень гемоглобина прогрессивно уменьшается. Через 5–10 дней в костном мозге происходит спонтанное восстановление эритропоэза, в крови появляется значительное количество ретикулоцитов, и в последующем уровень гемоглобина достигает «докризисного» уровня. Лечение заключается в проведении гемотрансфузий при выраженной анемии.

*Кризисы, связанные с повышенной секвестрацией в селезенке.* Данный тип криза характеризуется резким снижением уровня гемоглобина (не менее, чем на 20 г/л), признаками компенсаторного эритропоэза в костном мозге (в отличие от апластического криза) и быстро развивающейся спленомегалией. Это осложнение возникает у младенцев и детей с имевшейся до этого спленомегалией за счет инфарктов и склеротических изменений селезенки. Кризы данного типа развиваются обычно у детей 6–12 месяцев и редко встречаются после двухлетнего возраста. Кризы часто ассоциируются с инфекциями дыхательных путей и относительно редко — с парвовирусом В19. За короткий промежуток времени отмечается нарастание спленомегалии, что сочетается с прогрессирующим падением уровня гемоглобина. В течение нескольких часов возможно развитие гиповолемического шока и наступление смерти больного.

*Гемолитический криз* может быть связан с сопутствующим наследственным микросфероцитозом и микоплазменной инфекцией. Одним из возможных патогенетических механизмов гемолитического криза является изменение метаболизма липидов в эритроцитах под воздействием активированных нейтрофилов на фоне инфекции.

*Мегалобластный криз* обусловлен резким уменьшением эритропоэза за счет дефицита фолатов. Субкомпенсированный де-

фицит фолиевой кислоты наблюдается у многих больных СКА из-за хронической эритроидной гиперплазии. Декомпенсация с развитием мегалобластного криза может иметь место при недостаточном поступлении фолиевой кислоты с пищей, алкоголизме или при повышенной ее потребности (усиленный рост, беременность). В настоящее время мегалобластные кризы встречаются крайне редко, поскольку пациентам обычно проводится профилактика дефицита фолиевой кислоты (1 мг в день).

Острые инфекции являются наиболее частой причиной смерти детей больных СКА в возрасте до 3 лет. Наиболее распространенным этиологическим агентом является *S. Pneumoniae*. После пятилетнего возраста частота угрожающих жизни инфекций постепенно снижается. Изменяется и микробный состав возбудителей: на первый план выходит грамм-отрицательная микрофлора (чаще всего кишечная палочка в ассоциации с возбудителями инфекции мочевого тракта).

### **Хронические органические повреждения:**

— *рост и развитие.* Дети, страдающие СКА, отстают от сверстников в росте, весе и половом созревании. Масса тела новорожденных больных обычно не отличается от таковой здоровых детей. Достоверное снижение показателей веса начинает определяться на 2-м году жизни. Менструации у девочек наступают на 2–3 года позже, отмечается задержка полового созревания и у мальчиков. Вес взрослых больных СКА обычно нормальный или незначительно снижен; уровни соматостатина, тиреоидных гормонов, АКТГ, кортизола и гормонов гипофиза в пределах нормальных величин;

— *скелет и суставы.* В костях скелета больных определяется ряд дегенеративных изменений, обусловленных хронической ишемией и инфарктами костного мозга. На рентгенограммах длинных трубчатых костей взрослых пациентов определяются участки повышенной плотности, неравномерно располо-

женные в проекции мозгового слоя. Рентгенологические изменения могут определяться и в костях позвоночника: снижение высоты позвонков с симметричными чашеобразными дегенеративными участками по краям. В случаях выраженной гиперплазии костного мозга на рентгенограммах определяется четкое сужение краевых костных пластинок. Вовлечение суставов в большинстве случаев связано с аваскулярным некрозом прилежащих тканей, менее часто — с инфекцией или синовиальным гемосидерозом;

— *центральная нервная система*. После перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения у детей отмечаются снижение ментальной функции, нарушения речи, социальная дезадаптация. Незначительные нейрофизиологические нарушения в сравнении с популяцией здоровых детей выявляются и у больных без инсультов в анамнезе. У таких детей при магнитно-резонансной томографии головного мозга в веществе головного мозга выявляются «немые инфаркты» (участки с повышенной интенсивностью сигнала, преимущественно в белом веществе);

— *сердечно-сосудистая система*. Изменения сердечно-сосудистой системы у больных СКА обусловлены главным образом хронической анемией, рецидивирующей окклюзией мелких легочных артерий и гемосидерозом сердечной мышцы. Все эти факторы являются причиной развития хронической сердечной недостаточности. На аутопсии часто находят гипертрофию правого и левого желудочков. Причиной гипертрофии левого желудочка является системная артериальная гипертензия, вторичная по отношению к хронической почечной недостаточности; правый желудочек гипертрофируется за счет легочной гипертензии на фоне тромбозов сосудов легких. У взрослых больных возможно развитие острого инфаркта миокарда при отсутствии значимого атеросклероза и коронарной окклюзии. В связи с частыми гемотрансфузиями повышен риск развития гемосидероза миокарда;



– *дыхательная система.* Патологические изменения дыхательной системы обусловлены рецидивирующими инфарктами легочной ткани и инфекцией. Клинически это проявляется в виде хронической легочной недостаточности различной степени тяжести. Исследование функции внешнего дыхания выявляет рестриктивные, реже – обструктивные и смешанные нарушения вентиляции;

– *желудочно-кишечный тракт и гепатобиллиарная система.* С первого года жизни у больных СКА отмечается гепатомегалия, которая остается постоянным спутником заболевания. В крови у большинства пациентов определяется гипербилирубинемия. При гистологическом исследовании печеночной ткани обнаруживаются расширение печеночных синусов, заполненных серповидными клетками, участки гемосидеринового пигмента, эритрофагоцитоз купферовскими клетками и перипортальный склероз различной степени выраженности. У взрослых больных может развиваться нодулярный цирроз печени. Частой находкой является холелитиаз. Известны случаи обнаружения камней в желчном пузыре у детей младше 5 лет. Холелитиаз может протекать как бессимптомно, так и с частыми приступами печеночной колики, требуя в таких случаях проведения оперативного лечения;

– *почки.* Описано большое количество различных патологических изменений в почечной ткани, сопровождающихся разнообразной клинической симптоматикой. Наиболее частой находкой в общем анализе мочи являются гипостенурия и гематурия. Довольно редко течение заболевания осложняется нефротическим синдромом. Хроническая почечная недостаточность развивается примерно у 4% больных (медиана возраста – 23 года), существенно уменьшая их продолжительность жизни;

– *язвы голеней.* Хронические язвы голеней наблюдаются у 2,5% больных в Северной Америке и 75% – в тропических странах. Причинами язвообразования являются нарушение микроциркуляции и стаз крови в коже голеней. Язвы

образуется в подавляющем большинстве случаев у взрослых больных, чаще у мужчин. Типичным осложнением является вторичная инфекция, значительно усугубляющая патологический процесс.

Описанные выше симптомы являются наиболее характерными для СКА. Выраженность проявлений и течение заболевания зависят от вида наследования (гомозиготная или гетерозиготная форма).

*Гомозиготная форма* серповидноклеточной анемии выявляется в раннем детском возрасте и характеризуется наибольшей выраженностью описанной симптоматики. Средняя продолжительность жизни больных с гомозиготной формой серповидноклеточной анемии не превышает 40 лет. Основными причинами летальных исходов являются тяжелые сосудистые и инфекционные осложнения.

*Гетерозиготная форма* гемоглобинопатии S встречается значительно чаще и достоверно не влияет на продолжительность жизни. В большинстве случаев пациенты не знают о своем заболевании. Клинические проявления (сосудистые осложнения, гемолитические кризы) обычно возникают при гипоксии (подъем на высоту и др.).

### **Лабораторная диагностика**

Изменения крови характеризуются нормохромной нормоцитарной анемией с наличием вытянутых (серповидных), мишеневидных эритроцитов и овалоцитов (рисунок 7.11.).

Уровень гемоглобина в среднем составляет 80 г/л при возможных колебаниях от 60 до 100 г/л. Количество лейкоцитов умеренно повышено ( $12-15 \times 10^9/\text{л}$ ). Основная причина лейкоцитоза при СКА — выходом лейкоцитов в циркуляцию из пристеночного пула. Лейкоцитоз увеличивается при вазоокклю-

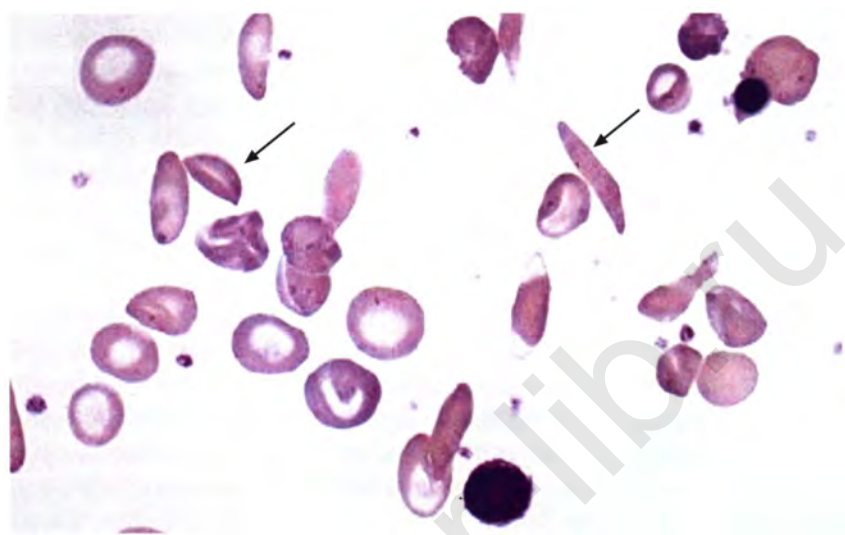


Рис. 7.11. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .  
Серповидные эритроциты.

зионных кризах и развитии инфекции. Число тромбоцитов незначительно повышено, СОЭ обычно низкая (даже при выраженной анемии, гиперфибриногенемии и активном воспалении). При развитии гемолитических и вазоокклюзионных кризов в крови повышается уровень ЛДГ.

### Диагноз

Наиболее точным методом диагностики является электрофорез гемоглобина (рисунок 7.12). При исследовании основную часть гемоглобина составляет Hb S, содержание Hb F может быть различным, уровень Hb A2 в пределах нормы.

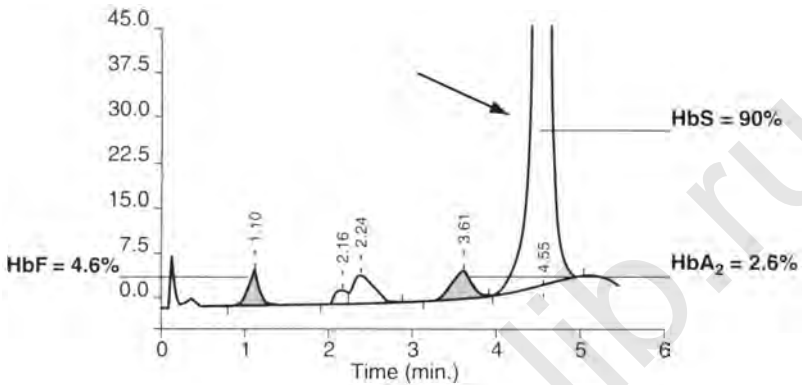


Рис. 7.12. Электрофорез гемоглобина. Патологический гемоглобин S обозначен стрелкой.

В настоящее время разработаны методы пренатальной диагностики СКА, основанные на молекулярно-генетическом анализе, позволяющие выявлять заболевание уже в первом триместре беременности.

## *Лечение*

Основой лечения является профилактика и лечение вазоокклюзионных кризов, инфекционных осложнений, адекватная гемотрансфузионная терапия. Больным необходимо избегать переохлаждений, которые могут предрасполагать к сосудистым кризам и инфекции. При возникновении фебрильной лихорадки особое внимание необходимо уделять гидратационной терапии, поскольку обезвоживание и ацидоз провоцируют развитие кризов. Трансфузии донорских эритроцитов, хотя и сопряжены с рядом побочных эффектов, все же достоверно уменьшают вероятность развития ряда осложнений (тяжелая анемия, некоторые острые вазоокклюзионные кризы), предотвращают прогрессирование органических расстройств. Периодичность проведения трансфузионной терапии определяется индивидуально на основании клинических данных и результатов общего анализа крови. Гемотрансфузии больным СКА обычно проводятся при снижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л. Абсолютным показанием для переливания донорских эритроцитов является гематологический криз, связанный с повышенной секвестрацией эритроцитов в селезенке. При несвоевременности или отсутствии гемотрансфузии в таких ситуациях очень велика вероятность летального исхода.

Для лечения СКА также используются препараты, препятствующие полимеризации гемоглобина (цетиэдил цитрат (ингибитор имидазола) и др.).

Аллогенная трансплантация периферических стволовых кроветворных клеток и пуповинной крови в настоящее время являются единственным методом, излечивающим СКА. Подходы к лечению острых осложнений СКА и показания к гемотрансфузионной терапии при данном заболевании представлены в алгоритме (рисунок 7.13.).

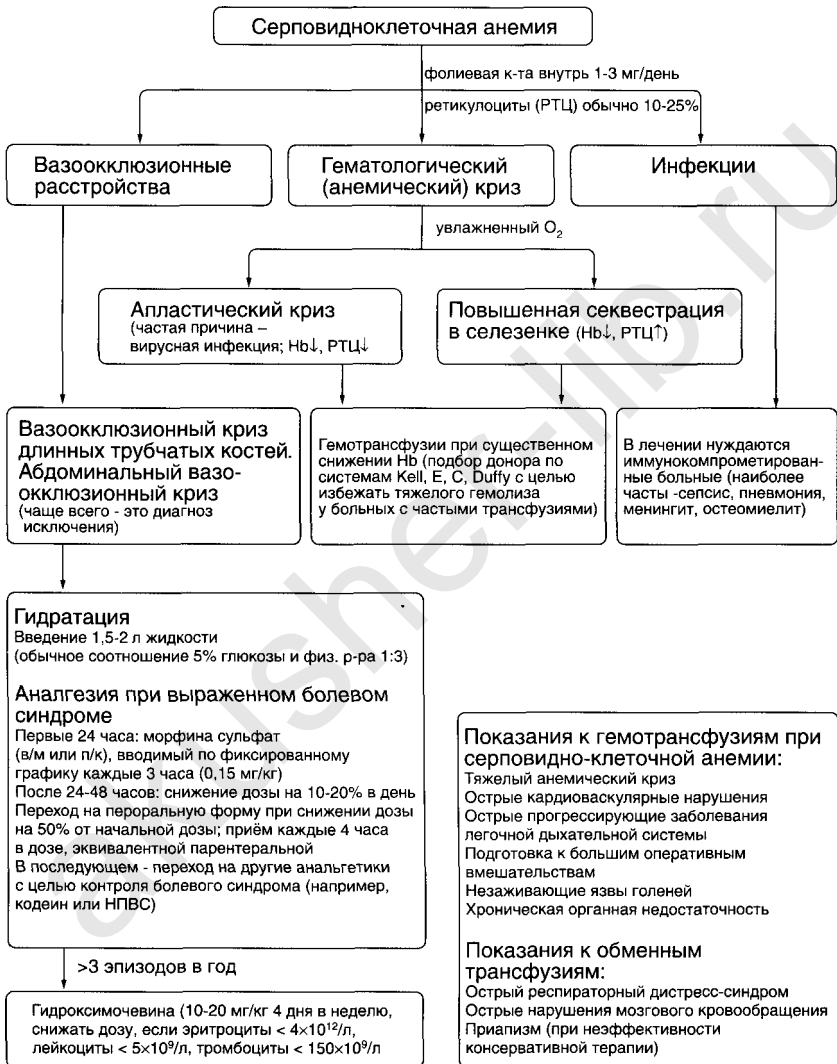


Рис. 7.13. Алгоритм лечения серповидноклеточной анемии.

## **Резюме**

1. Серповидноклеточная анемия — врожденное заболевание, характеризующееся нарушениями структуры глобина и синтезом патологического гемоглобина (Hb S).
2. Клиническая картина при СКА обусловлена в большей степени вазоокклюзионными расстройствами, нежели самой анемией.
3. Основой лечения заболевания является профилактика и лечение вазоокклюзионных кризов, инфекционных осложнений, адекватная гемотрансфузионная терапия.

## **Талассемия**

Клиническая картина заболевания впервые описана в 1925 году американскими педиатрами Т.В. Cooley и Р. Lee. Большинство наиболее распространенных форм талассемий характеризуется либо полным отсутствием нормальных цепей глобина ( $\alpha_2\beta_2$ ), либо частичным снижением их синтеза. В отличие от «структурных» гемоглобинопатий (например, серповидноклеточной анемии), при которых синтезируется нормальное количество мутантных цепей глобина с измененными физическими и химическими свойствами, талассемии — «количественная» патология, при которой снижается синтез глобина. Тем не менее, при некоторых редких формах талассемии наблюдается уменьшение синтеза глобина с измененной структурой. В основе заболевания лежат врожденные генетические нарушения — наследование патологических аллелей одного или более генов глобина, расположенных на 11 и 16 хромосомах. При этом определяется либо полная делеция генов, либо их мутации, приводящие к нарушению транскрипции, процессинга или трансляции мРНК глобина.

До установления генетических и молекулярных особенностей заболевания талассемии классифицировались на основании тяжести клинических проявлений. У больных с выраженной клинической симптоматикой и тяжелой анемией диагностировалась *thalassemia major*; у пациентов с менее тяжелой анемией, не требующей проведения регулярных гемотрансфузий, – *thalassemia intermedia*. После установления наследственной природы заболевания было замечено, что у родителей детей с *thalassemia major* выявляется легкая анемия, либо анемия вообще отсутствует, несмотря на морфологические изменения эритроцитов. Такой тип талассемии был назван *thalassemia minor*. Термином *thalassemia minima* обозначают заболевание у облигатных носителей гена талассемии, у которых отсутствует и анемия, и изменения морфологии эритроцитов. В настоящее время в основе классификации талассемий лежат молекулярные особенности заболевания. В зависимости от типа цепи глубина, синтез которой нарушается, выделяют  $\alpha$ -талассемии и  $\beta$ -талассемии, значительно реже встречаются другие варианты заболевания ( $\alpha\beta$ ,  $\delta$  и  $\gamma\delta\beta$ ).

Талассемии относятся к наиболее распространенным генетическим заболеваниям и встречаются практически во всех этнических группах и географических широтах с различной частотой. Заболевание наиболее распространено в странах Средиземноморья, Среднего Востока и Юго-Восточной Азии. Так называемый «пояс талассемии» захватывает страны Средиземноморья, Аравийский полуостров, Турцию, Иран, Индию, Юго-Восточную Азию (в особенности Таиланд, Кампучию и Южный Китай). Распространенность талассемий в указанных регионах колеблется от 2,5 до 15% населения. Как и серповидноклеточная анемия, талассемии распространены в регионах, эндемичных по малярии.



## **$\alpha$ -талассемия**

Наиболее высокая частота гена  $\alpha$ -талассемии отмечается в странах Среднего Востока (в некоторых районах Саудовской Аравии – у 50% населения), Юго-Восточной Азии (10% популяции), реже заболевание регистрируется в странах Средиземноморья и у афроамериканцев.

### ***Молекулярные основы заболевания***

В настоящее время известно два фенотипа  $\alpha$ -талассемии. В гетерозиготном состоянии первый из типов ( $\alpha$ -талассемия 1) протекает по типу *thalassaemia minor*, для второго ( $\alpha$ -талассемия 2) в гетерозиготном состоянии характерно отсутствие клинических и гематологических изменений. При первом типе определяется полное отсутствие синтеза  $\alpha$ -глобина, при втором – только снижение его синтеза. В соответствии с вышеуказанными основными генетическими вариантами  $\alpha$ -талассемии выделяют также  $\alpha^0$ -талассемию и  $\alpha^+$ -талассемию.  $\alpha^0$ -талассемия – результат делеции, вовлекающей оба гена  $\alpha$ -глобина. Если нормальный гаплоидный набор генов обозначить как ( $\alpha\alpha$ ), то гаплоидный набор при  $\alpha^0$ -талассемии будет обозначаться (- -). Одна часть  $\alpha^+$ -талассемий обусловлена делецией только одного из генов  $\alpha$ -глобина (-  $\alpha$ ), вторая часть  $\alpha^+$ -талассемий – результат неделитирующих мутаций, приводящих к снижению экспрессии гена  $\alpha$ -глобина ( $\alpha\alpha^T$ ). Помимо  $\alpha^0$  и  $\alpha^+$ -талассемий существует также структурные варианты гена  $\alpha$ -глобина с фенотипом  $\alpha^+$ -талассемии, сопровождающиеся снижением интенсивности синтеза белка или его нестабильностью. Наиболее известными из таких патологических вариантов глобина и соответственно гемоглобина являются гемоглобин Constant Spring и гемоглобин Koya Dorya.

## Клинические и лабораторные данные

Выделяют четыре основных клинических формы (синдрома)  $\alpha$ -талассемии, отличающиеся степенью экспрессии гена  $\alpha$ -глобина:

- внутриутробная водянка;
- гемоглобинопатия Н;
- малая талассемия;
- бессимптомное носительство.

В таблице 7.5 представлены основные особенности этих форм  $\alpha$ -талассемии.

**Внутриутробная водянка.** В основе заболевания лежит отсутствие всех 4-х генов  $\alpha$ -цепей глобина. Образующийся при этом патологический гемоглобин назван гемоглобином Барта (Hb Bart's). Заболевание наиболее распространено среди жителей

Таблица 7.5.

*Характеристика клинических форм  $\alpha$ -талассемии*

Фенотип	Генотип (диплоидный набор)	Клинические особенности	Варианты гемоглобина	
			При рождении	После 1-го года
Внутриутробная водянка	(- - / - -)	Смерть во внутриутробном периоде или сразу после рождения	Hb Барта (80–90%), Hb Портланда	—
Гемоглобинопатия Н	(- - / - $\alpha$ ) (- - / $\alpha\alpha^T$ ) (- - / $\alpha^{CS}\alpha$ )* ( $\alpha\alpha^T$ / $\alpha\alpha^T$ )	Хроническая гемолитическая анемия (thalassaemia intermedia)	Hb Барта (20–40%)	Hb Н (5–40%) + Hb Барта + Hb CS
Малая талассемия	(- - / $\alpha\alpha$ ) (- $\alpha$ / - $\alpha$ ) (- $\alpha$ / $\alpha\alpha^T$ )	Легкая анемия или ее отсутствие, снижение MCV и MCH	Hb Барта (2–10%)	Нет
Бессимптомное носительство	(- $\alpha$ / $\alpha\alpha$ )	Отсутствие клинических и гематологических изменений	Hb Барта (0–2%)	Нет

Юго-восточной Азии, реже встречается в популяции Средиземноморья.

Новорожденные с этой формой  $\alpha$ -талассемии умирают от кардиореспираторного дистресс-синдрома в течение первого часа после рождения. Причиной выраженной гипоксии, приводящей к кардиореспираторному дистресс-синдрому является очень высокий аффинитет гемоглобина Барта к  $O_2$ . Концентрация гемоглобина обычно составляет 40–100 г/л. В мазке периферической крови определяется выраженный анизо- и пойкилоцитоз, резкая гипохромия и ядерные формы эритроцитов. При электрофорезе гемоглобина выявляется гемоглобин Барта и незначительное количество гемоглобина Н. Кроме того, может определяться эмбриональный гемоглобин с  $\xi$ - и  $\epsilon$ -цепями (гемоглобин Портланда).

**Гемоглобинопатия Н.** Форма  $\alpha$ -талассемии широко распространена среди жителей Юго-Восточной Азии, Средиземноморья и Ближнего Востока. Относительно редко встречается у выходцев из Африки. Описано по крайней мере четыре различных генотипа этой формы  $\alpha$ -талассемии (см. таблицу 7.5).

Клиническая картина соответствует *thalassemia intermedia*, хотя выраженность клинических проявлений достаточно вариабельна. У новорожденных признаки заболевания не определяются, однако в течение первого года жизни появляются анемия и спленомегалия, позднее — желтуха и гепатомегалия. Почти у трети пациентов имеются нарушения скелета, связанные с гиперплазией эритрона. Гемотрансфузионная терапия обычно не показана, за исключением случаев интеркуррентных заболеваний.

В общем анализе крови — признаки гемолитической анемии, обычно средней степени тяжести: гемоглобин в пределах 70–90 г/л, ретикулоциты от 50 до 100%. После инкубации при комнатной температуре с окислителем (крезиловым голубым) в эритроцитах обнаруживаются множественные мелкие включения, обусловленные внутриклеточной преципитацией неста-

бильного гемоглобина H. Аналогичные включения обнаруживаются в эритроидных клетках-предшественницах костного мозга.

Диагноз основывается на электрофорезе гемоглобина, при котором у новорожденных обнаруживается 20–40% гемоглобина Барта. В течение первых нескольких месяцев жизни гемоглобин Барта постепенно замещается гемоглобином H, устанавливаясь на уровне от 5 до 40%.

Известны случаи приобретенной гемоглобинопати H. Заболевание ассоциируется с миелопролиферативными заболеваниями (острые миелоидные лейкозы, истинная полицитемия, миелодиспластические синдромы) и возникает преимущественно у пожилых пациентов, чаще у мужчин.

**Малая  $\alpha$ -талассемия ( $\alpha$ -thalassemia minor).** Заболевание встречается в странах Средиземноморья, Азии и Африки. Ввиду отсутствия четких клинических признаков болезни, диагноз малой  $\alpha$ -талассемии обычно ставится случайно при рутинном гематологическом исследовании или при проведении обследований в семьях с риском по талассемии.

Уровень гемоглобина несколько снижен или в пределах нормы. В мазке крови выявляются микроцитоз и гипохромия. Эритроцитарные индексы (MCV и MCH) снижены. Диагноз несложно поставить у новорожденных при электрофорезе гемоглобина (обнаруживается от 2 до 10% гемоглобина Барта, который в норме отсутствует). Позднее диагностировать малую  $\alpha$ -талассемию можно лишь на основании комплексного обследования, поскольку гемоглобин H не выявляется. Для малой  $\alpha$ -талассемии характерно сочетание микроцитарной гипохромной анемии с нормальными запасами железа и отсутствием повышенного количества гемоглобина A<sub>2</sub> и F при электрофорезе. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическими исследованиями.

**Бессимптомное носительство.** Бессимптомное носительство наблюдается при делеции одного гена  $\alpha$ -цепи глобина и характеризуется полным отсутствием клинических и гематоло-

гических признаков заболевания. Диагноз ставится при обнаружении при электрофорезе гемоглобина у новорожденного с анамнезом, отягощенным по  $\alpha$ -талассемии, 1–2% гемоглобина Барта. Отсутствие гемоглобина Барта в крови новорожденного с отягощенным анамнезом, не исключает полностью диагноз носительства  $\alpha$ -талассемии. В таких случаях показано проведение молекулярно-генетических исследований, которые могут подтвердить диагноз и после первого года жизни, когда гемоглобин Барта исчезает из крови всех больных с бессимптомным носительством гена  $\alpha$ -талассемии.

## **$\beta$ -талассемия**

### *Эпидемиология*

Частота  $\beta$ -талассемии существенно выше, чем  $\alpha$ -талассемии: носителями патологических генов являются 3% населения Земли. Наиболее распространена  $\beta$ -талассемия в Италии и Греции (15–30% популяции), реже встречается в Индии, Пакистане, странах Среднего Востока, Юго-Восточной Азии и Южном Китае. Спорадические случаи  $\beta$ -талассемии наблюдаются во всем мире. На территории России  $\beta$ -талассемия обычно встречается среди коренного населения республик Северного Кавказа, однако в последние годы все чаще описываются случаи  $\beta$ -талассемии у славян.

### *Молекулярные основы заболевания*

В основе заболевания лежат мутации, в результате которых снижается продукция мРНК и, соответственно, снижается

синтез глобина нормальной структуры. В отличие от  $\alpha$ -талассемии, при которой в подавляющем большинстве случаев механизмом генных перестроек является делеция гена глобина, при  $\beta$ -талассемии мутации изменяют функциональную активность гена (регуляцию и экспрессию). В настоящее время известно более 150 таких мутаций.

Исследования синтеза цепей глобина в гомозиготном состоянии выявили два основных типа  $\beta$ -талассемии: первый характеризуется снижением синтеза  $\beta$ -цепей (тип  $\beta^+$ ), второй — отсутствием синтеза  $\beta$ -цепей (тип  $\beta^0$ ). В ретикулоцитах и нормобластах костного мозга больных с  $\beta^+$ -талассемией количество мРНК, кодирующей  $\beta$ -глобин, снижено в 3–10 раз. Количество цепей  $\beta$ -глобина находится в прямой зависимости от уровня мРНК. У пациентов с  $\beta^0$ -талассемией синтез цепей  $\beta$ -глобина отсутствует. У половины таких больных в ретикулоцитах и других клетках-предшественниках эритроидного ряда отмечается выраженный дефицит или полное отсутствие мРНК  $\beta$ -глобина. У остальных пациентов выявляется сниженный уровень мРНК, которая функционально неактивна и не способна синтезировать  $\beta$ -глобин.

При молекулярных перестройках генов  $\delta$ - и  $\beta$ -цепей, снижается или полностью прекращается синтез  $\delta$ - и  $\beta$ -глобина. Чаще всего определяется делеция указанных генов. Описанные молекулярные нарушения составляют основу  $\delta\beta$ -талассемии, одного из подвидов  $\beta$ -талассемии. Известны также случаи  $\gamma\delta\beta$ -талассемии, характеризующейся делецией или инактивацией соответствующих генов.

С фенотипом талассемий ассоциируется также заболевание, характеризующиеся синтезом патологического гемоглобина (для большинства же «классических» талассемий, как уже упоминалось, характерно снижение или полное отсутствие нормального белка). Такие заболевания носят название талассемических гемоглобинопатий. Примером являются гемоглобинопатия Лепоре (Lepore). В основе заболевания лежит

образование гибридного гена, кодирующего синтез патологического гемоглобина (Hb Lepore).

Традиционно  $\beta$ -талассемия разделяется на несколько форм, отличающихся главным образом выраженностью клинико-лабораторных проявлений: *thalassemia major*, *thalassemia intermedia*, *thalassemia minor* и *thalassemia minima*.

### ***Большая талассемия (thalassemia major)***

**Генетические варианты.** Генотип, характеризующий большую талассемию, неоднороден (таблица 7.6). Гомозиготная  $\beta^0$ -талассемия ассоциируется с преобладанием Hb F, отсутствием Hb A и вариабельным количеством Hb A<sub>2</sub>. При  $\beta^+$ -талассемии «средиземноморский тип» клинико-лабораторные данные соответствуют большой талассемии, в то время как выраженность клинических нарушений при  $\beta^+$ -талассемии «негритянский тип» соответствует *thalassemia intermedia*. Гомозиготное состояние по гибриднему геному, кодирующему Hb Lepore, также лежит в основе тяжелых клинических и гематологических нарушений, соответствующих большой талассемии.

**Клиническая картина.** Заболевание обычно диагностируется к концу первого года жизни. Если диагноз установлен при рождении, анемия и морфологические изменения циркулирующих эритроцитов начинают определяться уже на 6-й неделе, а спленомегалия – на 8-й неделе жизни. Без проведения трансфузионной терапии уровень гемоглобина постепенно падает до 30–50 г/л и начинают появляться первые характерные признаки заболевания: задержка роста (в связи с чем голова кажется больше), выпячивание живота.

– *Изменения скелета* у больных талассемией обусловлены нарушением костного метаболизма на фоне увеличения эри-

Таблица 7.6.

**Фракции гемоглобина при генотипических вариантах  $\beta$ -талассемии**

Генотип	Hb A (%)	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)	Другие фракции
<b>Норма</b>				
$\beta/\beta$	97	2,5–3,2	<1	Нет
<b>Thalassemia major</b>				
$\beta^0/\beta^0$	0	1,0–5,9	>94	Свободные $\alpha$ -цепи
$\beta^+/\beta^+$ , средиземноморский	Присутствует	2,4–8,7	20–90	Свободные $\alpha$ -цепи
$\beta^0/\beta^+$	Присутствует	0,6–3,4	>75%	Нет
$(\delta\beta)^{Lepore}/(\delta\beta)^{Lepore}$	0	0	70–92	Hb Лепоре (8–30%)
<b>Thalassemia intermedia</b>				
$\beta^+/\beta^+$ , негритянский	Присутствует	5,4–10,0	30–73	Нет
$\beta^0/(\delta\beta)^0$	0	0,3–2,4	60–99	Нет
$\beta^+ / (\delta\beta)^0$	20–30	Снижен	Повышен	Нет
$\beta^0 / (\delta\beta)^{Lepore}$	0	Снижен	Повышен	Hb Лепоре (10%)
$\beta^+ / (\delta\beta)^{Lepore}$	Присутствует	Снижен	Повышен	Hb Лепоре (10%)
$\beta^0/\beta$	Присутствует	>3,2	1,5–12	Нет
$(\delta\beta)^0/(\delta\beta)^0$	0	0	100	Нет
$(\delta\beta)^0/(\delta\beta)^{Lepore}$	0	0	92	Hb Лепоре (8%)
$\alpha/\beta$	Присутствует	Повышен	Нормальный или повышен	+ Hb H
$\beta/\beta$ Durham-NC	90	3,3	6	Нет
<b>Thalassemia minor</b>				
$\beta^+/\beta$	>90	3,5–8,0	1–2	Нет
$\beta^0/\beta$	>90	3,5–8,0	1–2	Нет
$(\delta\beta)^0/\beta$	<90	2,5–3,0	5–20	Нет
$(\delta\beta)^{Lepore}/\beta$	Присутствует	1,2–2,6	1–3	Hb Лепоре (5–15%)
$(\gamma\delta\beta)^0/\beta$	Присутствует	2,5–3,2	<1–2	Нет
<b>Thalassemia minima</b>				
$\beta^{silent}/\beta$	97	<3,2	<1	Нет



тропоэтической активности в костной ткани. При гистологическом исследовании костной ткани отмечается остеопения, увеличение костной резорбции, снижение минерализации, уменьшение очагов костного роста. При макроскопическом исследовании определяется истончение кортикального слоя и значительное расширение костномозговых полостей. Ранее других патологический процесс захватывает кости кистей и стоп. Характерна рентгенологическая картина – костные трабекулы в проекции мозгового слоя имеют мозаичное строение.

В последующем в процесс вовлекаются другие кости скелета. Наиболее характерны изменения костей лицевого черепа, формирующие картину «талассемического» лица («квадратный» череп, уплощенная переносица, гипертрофия верхней челюсти, сужение глазных щелей, «выпячивание» зубов верхнего ряда) (рисунок 7.13.).

Расширение мозгового слоя и истончение кортикальной пластинки длинных трубчатых костей предрасполагают к развитию патологических переломов. Своевременно начатая адекватная гемотрансфузионная терапия может значительно уменьшать выраженность патологических костных изменений.

– *Рост и половое развитие.* Задержка роста в раннем детстве больных большой талассемией обусловлена тяжелой анемией. Проведение адекватной гемотрансфузионной терапии позволяет приблизить физические показатели к нормальным величинам. Задержка роста в подростковом периоде является следствием сниженной активности соматомедина. Соматомедин синтезируется в печени и нарушение его продукции связано с развитием гемосидероза этого органа. Существенно страдает половое развитие: выявляются задержка месячных у девочек, снижение сперматогенеза и либидо у юношей.

– *Сердечно-легочные осложнения.* У многих больных после первой декады жизни может развиваться рецидивирующий



Рис. 7.13. Изменение костей черепа у больного с большой талассемией, «талассемическое лицо».

асептический перикардит, протекающий с болевым синдромом, шумом трения перикарда и незначительным перикардальным выпотом. Это осложнение обычно спонтанно разрешается, не требуя проведения серьезного лечения. Причинами перикардита являются образование депозитов железа в перикарде и инфекционно-аллергический процесс, индуцированный стрептококковой инфекцией.

Наиболее тяжелым осложнением у больных, получающей гемотрансфузионную терапию, является гемосидероз миокарда, приводящий к хронической сердечной недостаточности. Описаны случаи хронической сердечной недостаточности на фоне гемосидероза миокарда у больных 5–6 летнего возраста. Несмотря на проводимое лечение, пациенты уже с имеющимися признаками кардиальных расстройств умирают в течение ближайших нескольких месяцев.

Исследование функции внешнего дыхания больных большой талассемией выявляет умеренные нарушения по рестриктивному или обструктивному типу. Хотя точные механизмы поражения легких при этом заболевании не исследованы, предполагается, что патогенетическое значение имеют отложение депозитов железа в легких и нарушения экскурсий диафрагмы за счет давящей снизу увеличенной селезенкой.

– *Гепатобиллиарные расстройства.* Гепатомегалия на ранних этапах заболевания обусловлена развитием внекостномозгового кроветворения в печени и может уменьшаться после адекватной гемотрансфузионной терапии. На более поздних стадиях заболевания причиной гепатомегалии являются вторичные цирротические изменения. Развитие сывороточного гепатита В или С еще более ухудшают прогноз.

Камни в желчном пузыре образуются чаще у больных, которым проводится массивная гемотрансфузионная терапия. Проведение гемотрансфузий в субоптимальных дозах уменьшает частоту выявляемого холелитиаза.

– *Прогноз.* Без лечения больные большой талассемией умирают в течение первых 5 лет жизни от повторных инфекций и прогрессирующей кахексии. Массивная гемотрансфузионная терапия позволяет добиться субнормальных показателей роста и развития в детском возрасте. В последующем, однако, прогрессируют нарушения функции внутренних органов, обусловленные вторичным гемосидерозом, что и является причиной смерти подростков или молодых людей. До 25 лет доживает приблизительно 25% больных, которым проводится гемотрансфузионная терапия; 75% пациентов умирают обычно в возрасте 16–17 лет, чаще всего от прогрессирующей сердечной недостаточности.

**Клинико-лабораторные данные.** При исследовании периферической крови выявляется тяжелая гипохромная анемия (гемоглобин 30–50 г/л, МСН 15–18 пг, МСV 50–60 фл), ретикулоцитоз (50–150‰), умеренный лейкоцитоз. Уровень

тромбоцитов обычно нормальный (до периода развития гиперспленизма). При просмотре мазка крови обнаруживаются анизоцитоз, значительное количество нормоцитов и мишеневидных эритроцитов (рисунок 7.14).

В костном мозге отмечается резкое раздражение эритроцидного ростка и увеличение количества сидеробластов. Осмотическая стойкость эритроцитов повышена.

При биохимическом исследовании выявляется увеличение концентрации неконъюгированного билирубина и другие признаки гемолиза, повышение уровня сывороточного железа.

Основой диагностики является электрофорез гемоглобина, при котором отмечается резкое повышение уровня гемоглобина F и соответственно значительное снижение содержания гемоглобина A; количестве гемоглобина A<sub>2</sub> варибельно (может быть снижено, повышено или в пределах нормы).

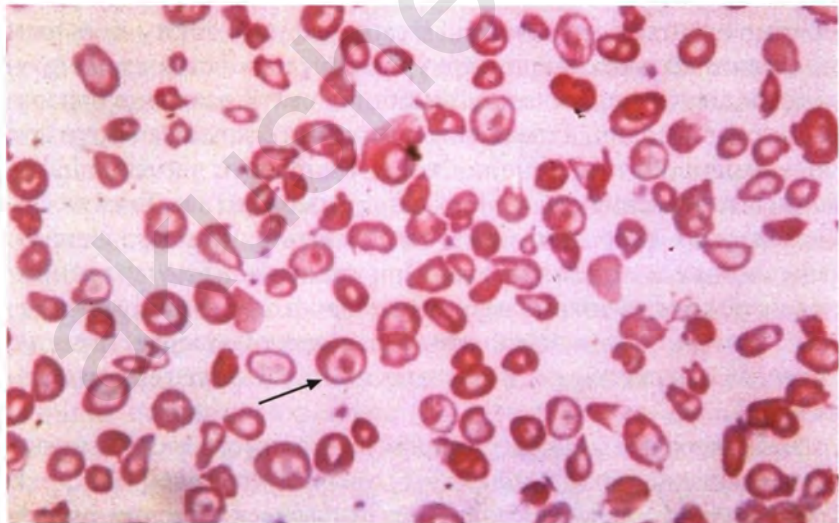


Рис. 7.14. Мазок периферической крови. Окраска по Романовскому,  $\times 1000$ .  
Большая талассемия. Анизо и пойкилоцитоз, мишеневидный эритроцит.

## ***Промежуточная талассемия (thalassemia intermedia)***

**Генетические варианты.** Клинический синдром с промежуточными по выраженности клиническими проявлениями между большой и малой талассемией может наблюдаться при различных генотипических вариантах. В большей степени это относится к гомозиготной  $\beta^+$ -талассемии у чернокожих пациентов. Кроме того, описаны случаи гомозиготной  $\beta^0$ -талассемии с клиническими проявлениями, характерными для *thalassemia intermedia*. Признаки промежуточной талассемии определяются и у двойных гетерозигот по генам  $\beta^0$  и  $(\delta\beta)^0$ , а также по генам  $\beta^+$  и  $(\delta\beta)^0$ . Ген гемоглобина Лепоре в ассоциации или с геном  $\beta^0$  или с геном  $\beta^+$  также является причиной развития промежуточной талассемии.

**Клиническая картина.** Клиническая картина при данной форме талассемии сравнима с таковыми при большой талассемии, но менее выражена. Гемотрансфузии таким больным показаны только при интеркуррентных инфекциях, сопровождающихся нарастанием анемии. Рост и развитие страдают незначительно. Отмечаются интермиттирующая желтуха, спленомегалия и изменения костей лицевого черепа, аналогичные *thalassemia major*, но выраженные меньше. Течение заболевания у взрослых может осложняться патологическими переломами и холелитиазом. При адекватном лечении продолжительность жизни не отличается от среднепопуляционной. Основной причиной преждевременной смерти является хроническая сердечная недостаточность на фоне гемосидероза миокарда.

**Лабораторные данные.** Без проведения гемотрансфузий уровень гемоглобина больных колеблется в пределах 60–90 г/л. В мазке периферической крови определяются изменения, аналогичные таковым при большой талассемии: выраженный анизоцитоз, гипохромия, мишеневидные клетки, ядерные формы эритроцитов. В костном мозге отмечается гиперплазия эритро-

цидного ростка. Результаты электрофореза гемоглобина достаточно разнородны, что отражает гетерогенность генетических вариантов *thalassemia intermedia*.

### ***Малая талассемия (thalassemia minor)***

**Генетические варианты.** Большинство генетических вариантов малой талассемии являются гетерозиготами по  $\beta^+$  или  $\beta^0$ -генам. При любом типе малой талассемии определяется преобладание Hb A, повышение уровня Hb A<sub>2</sub> и нормальный или минимально повышенный – Hb F. Гетерозиготная  $\delta\beta$ -талассемия отличается от гетерозиготной  $\beta^+$ - или  $\beta^0$ -талассемии клиническими и лабораторными данными. При гетерозиготной  $\delta\beta$ -талассемии отмечается повышение Hb F до 5–20%, концентрация Hb A<sub>2</sub> нормальная или снижена. Для гетерозиготной гемоглобинопатии Лепоре также характерны клинические признаки, соответствующие малой талассемии. Концентрация гемоглобина Лепоре в таких случаях составляет обычно 5–15% от общей концентрации гемоглобина.

**Клиническая картина.** Диагноз в большинстве случаев устанавливается случайно или при целенаправленном обследовании в семьях с высоким риском развития заболевания. Достаточно редко у больных определяется иктеричность склер, умеренная спленомегалия, язвы голеней, рентгенологические изменения длинных трубчатых костей. У женщин с *thalassemia minor* выраженность анемии во время беременности заметно больше, чем у здоровых, но гемотрансфузии не требуются. Часто больным ошибочно выставляют диагноз железодефицитной анемии и назначают препараты железа. Длительный прием препаратов железа повышает риск развития гемосидероза, который осложняет течение заболевания некоторых больных с *thalassemia minor*.

В таблице 7.7 суммированы основные клинические и гематологические особенности при различных формах  $\beta$ -талассемии.

**Лабораторные данные.** При исследовании периферической крови отмечается нормальная или незначительно сниженная концентрация гемоглобина. Средние значения гемоглобина больных с малой талассемией варьируют в зависимости от географического региона и генетического варианта и колеблются в пределах от 110 до 125 г/л. Количество эритроцитов может быть повышено, а показатели MCV и MCHC снижены. Несмотря на минимальные изменения уровня гемоглобина, в мазке периферической крови определяются явные морфологические изменения: микроцитоз, гипохромия, анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидные клетки; нормоциты отсутствуют. Осмотическая стойкость эритроцитов повышена. При исследовании костного мозга отмечается незначительная гиперплазия эритроидного ростка. Результаты электрофореза гемоглобина зависят от генетического варианта малой талассемии.

### ***Минимальная талассемия (thalassemia minima)***

Генетические нарушения при *thalassemia minima* не оказывают влияния на клиническую картину заболевания и не изменяют морфологии эритроцитов. «Немой» ген  $\beta$ -талассемии был обнаружен в греческой популяции и у выходцев из Африки. Уровень гемоглобина нормальный, показатели MCV и MCHC также в пределах нормы или минимально снижены. Диагноз подтверждается лишь после проведения молекулярно-генетических исследований.

Диагностические подходы и принципиальные клинические особенности талассемий представлены на рисунке 7.15.

Таблица 7.7.

*Клинические и гематологические особенности различных форм  $\beta$ -талассемии*

	<b>Thalassemia major</b>	<b>Thalassemia intermedia</b>	<b>Thalassemia minor</b>	<b>Thalassemia minima</b>
Выраженность проявлений	++++	++	+, $\pm$	$\pm$ , 0
Генетика	Гомозиготная, двойная гетерозиготная	Гомозиготная, двойная гетерозиготная	Гетерозиготная	Гетерозиготная
Спленомегалия	++++	++, +++	+, 0	0
Желтуха	+++	++, +	0	0
Изменения скелета	++++, ++	+, 0	+, 0	0
Гемоглобин	<70	70–100	>100	Норма
Гипохромия	++++	+++	++	+
Микроцитоз	+++	++	+	0
Мишеневидные клетки	10–35%	++	+	$\pm$
Базофильная пунктация эритроцитов	++	+	+	0, +
Ретикулоциты	5–15	3–10	2–5	1–2
Ядерные формы эритроцитов	+++	+, 0	0	0

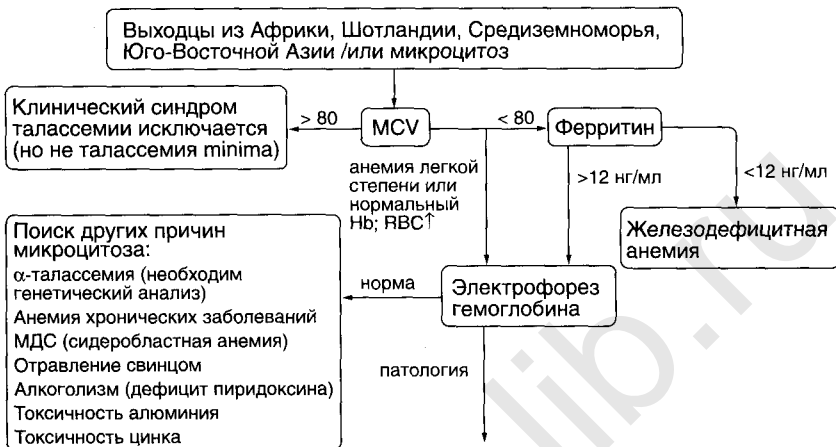
Примечание: 0 – отсутствие изменений; + – незначительные изменения; +, ++ – незначительные изменения, +, +, +, +++ – выраженные изменения.

### *Лечение талассемий*

В лечении больных большой талассемией используются гемотрансфузионная терапия, спленэктомия, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, а также терапия направлена на предупреждение и уменьшение последствий токсического действия железа при массивных гемотрансфузиях (рисунок 7.16).



**А Н Е М И И**



Заболевание	% Hb A	% Hb A <sub>2</sub>	% Hb F	Комментарии
β-талассемия <i>minor</i>	93	6	1–5	Доброкачественное течение
β-талассемия <i>major</i> (гомозиготная)	0	2–10	90–98	Тяжелая гемолитическая анемия, регулярные гемотрансфузии
β-талассемия <i>intermedia</i>	55–75	2–5	20–40	Не требует регулярных гемотрансфузий
δβ-талассемия	93	2–3	5–10	Доброкачественное течение
α-талассемия	97	3	<1	Легкое течение или отсутствие гемолиза при α-талассемии 1 и 2; клинически значимый гемолиз при гемоглобинопатии H
Наследственная персистенция фетального гемоглобина	0–30	–	70–100	Доброкачественное течение

↓ или

Hb E (вторая по частоте в мире после Hb S аномалия гемоглобина). Наличие гемоглобина E не сопровождается анемией, но имеет место микроцитоз

**Рис. 7.15. Алгоритм диагностики талассемии.**

*Гемотрансфузионная терапия.* Больные *thalassemia intermedia* с концентрацией гемоглобина не ниже 75 г/л обычно не нуждаются в проведении регулярных гемотрансфузий. При таком уровне гемоглобина не наблюдается выраженной задержки роста и развития, а продолжительность жизни не уменьшается. При более тяжелой анемии показано проведение регулярных гемотрансфузий (отмытых или размороженных эритроцитов). В прошлом переливание эритроцитов таким больным проводилось только при выраженном проявлении анемического синдрома. Предполагалось, что уменьшение объема трансфузий замедляет развитие гемосидероза тканей, и таким образом, продлевает жизнь больных. Позднее было установлено, что незначительные объемы гемотрансфузий не позволяют в достаточной мере предотвратить развитие экстрамедуллярного эритропоэза, поэтому во второй декаде жизни у больных возникают тяжелые осложнения, обусловленные деформацией скелета, остеопорозом и спленомегалией.

В дальнейшем программы гемотрансфузионной терапии были модифицированы. Целью врачей стало поддержание уровня гемоглобина в пределах 90–105 г/л («гипертрансфузии»). Опасения, что более агрессивная гемотрансфузионная терапия увеличивает вероятность смерти на ранних этапах заболевания вследствие гемосидероза, не подтвердились. Указанная модификация позволила в значительной степени подавить экстрамедуллярный эритропоэз и улучшить качество жизни больных без увеличения летальности вследствие гемосидероза. Использование такой тактики лечения также уменьшает прогрессирование спленомегалии, снижает частоту тяжелых инфекций и кардиальных расстройств.

Существует еще одна тактика проведения гемотрансфузионной терапии больных с большой талассемией, при которой уровень гемоглобина поддерживается на уровне, не ниже 120 г/л («супертрансфузии»). При такой модификации удается почти полностью подавить экстрамедуллярный эритропоэз. Тем не

менее, преимущество супертрансфузий над гипертрансфузиями в настоящее время не доказано. «Супертрансфузии» в настоящее время используют главным образом для лечения больных, страдающих хроническими сердечными заболеваниями, плохо переносящих анемию.

*Спленэктомия.* Несмотря на адекватную гемотрансфузионную терапию, у больных большой талассемией неизбежно развивается спленомегалия (обычно в возрасте 6–7 лет). Еще более серьезной проблемой спленомегалия является у больных с большой талассемией без адекватной гемотрансфузионной терапии, а также у ряда больных с промежуточной талассемией и гемоглобинопатией H, получающих нерегулярные гемотрансфузии. Прогрессирующая спленомегалия увеличивает объем циркулирующей крови, уменьшает продолжительность жизни эритроцитов, увеличивает потребность в гемотрансфузиях и насыщение тканей железом. В ряде случаев развивается тромбоцитоз и лейкопения, связанные с гиперспленизмом.

Основным показанием для спленэктомии является увеличение потребности в гемотрансфузиях. Не рекомендуется выполнение операции в детском возрасте или подростковом периоде (в связи с резко повышенным риском фатального сепсиса). Перед спленэктомией желательна проведение пневмококковой иммунизации.

Спленэктомия нередко показана взрослым больным с промежуточной талассемией и гемоглобинопатией H с целью устранения симптомов, связанных с механическим давлением увеличенной селезенки на окружающие органы и ткани, а также купирования нарастающей анемии.

*Предотвращение токсического действия железа.* Гемосидероз является основной причиной смерти больных большой талассемией. При накоплении в организме 40 граммов железа появляются нарушения функции внутренних органов; при кумуляции 60 и более граммов развивается тяжелая сердечная недостаточность.

Наиболее эффективным и общедоступным медикаментом, предотвращающим токсическое действие железа на организм, долгое время являлся дефероксамин (десферал). Использование препарата снижало концентрацию железа в печени, значительно замедляя развитие фиброза; в меньшей степени уменьшалось токсическое действие на миокард и эндокринные органы. Обычно препарат назначался после 10–20 гемотрансфузий, когда уровень ферритина сыворотки крови составлял 1000 нг/мл (чаще всего это происходит на 3 году жизни больных большой талассемией). Предпочтение отдавалось системам для длительного подкожного введения препарата, дающих возможность постоянного поддержания концентрации медикамента в сыворотке крови. Терапевтическая эффективность такого пути введения препарата выше, чем при внутримышечном и внутривенном.

В последние годы альтернативу дефероксамину составил деферазирокс (эксиджад). Это комплексообразующий препарат, являющийся тройным лигандом, обладающим высоким сродством к железу (III). Преимуществом деферазирокса является возможность перорального приема препарата и относительно низкая токсичность.

*Трансплантация аллогенного костного мозга/гемопоэтических клеток.* Единственным радикальным методом лечения талассемий, прежде всего большой  $\beta$ -талассемии, является трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток периферической крови или пуповинной крови. После трансплантации у лиц моложе 16 лет (когда отсутствуют нарушения функции внутренних органов в связи с гемосидерозом), 5-летняя выживаемость составляет 90%; у пациентов старше 16 лет – 60%.

В последние годы для лечения талассемии испытываются фармакологические препараты, направленные на реактивацию гена  $\gamma$ -глобина (5-азациитидин), а в эксперименте – методы генной терапии.

В большинстве случаев при промежуточной талассемии лечение не требуется. При нарастании анемии на фоне интеркуррентных инфекций показаны трансфузии эритроцитарной массы.

Необходимо помнить, что, несмотря на наличие гипохромной анемии, препараты железа при талассемии противопоказаны. При талассемии уровень железа и его абсорбция резко повышены, поэтому препараты железа не приводят к повышению уровня гемоглобина и не устраняют морфологические изменения эритроцитов.

В ряде случаев (беременность, голодание) у больных талассемией может развиваться дефицит фолиевой кислоты, требующий восполнения. В особом внимании нуждаются больные, у которых возникают острые инфекции, а в особенности - пациенты, которым проведена спленэктомия. При грубых дефектах костей лицевого черепа могут потребоваться хирургическая и ортодонтическая коррекция. Токсическое действие избытка железа в организме на эндокринные железы может в ряде случаев требовать назначения заместительной гормональной терапии для предотвращения задержки роста и полового развития.

## *Резюме*

1. Талассемии возникают вследствие наследственных нарушений синтеза одной из цепей гемоглобина и относятся к наиболее распространенным генетическим заболеваниям. В России чаще встречается  $\beta$ -талассемия.
2. Большая  $\beta$ -талассемия характеризуется тяжелой гемолитической анемией, спленомегалией, инфекционными осложнениями, нарушениями формирования скелета; средняя продолжительность жизни больных — 20 лет.

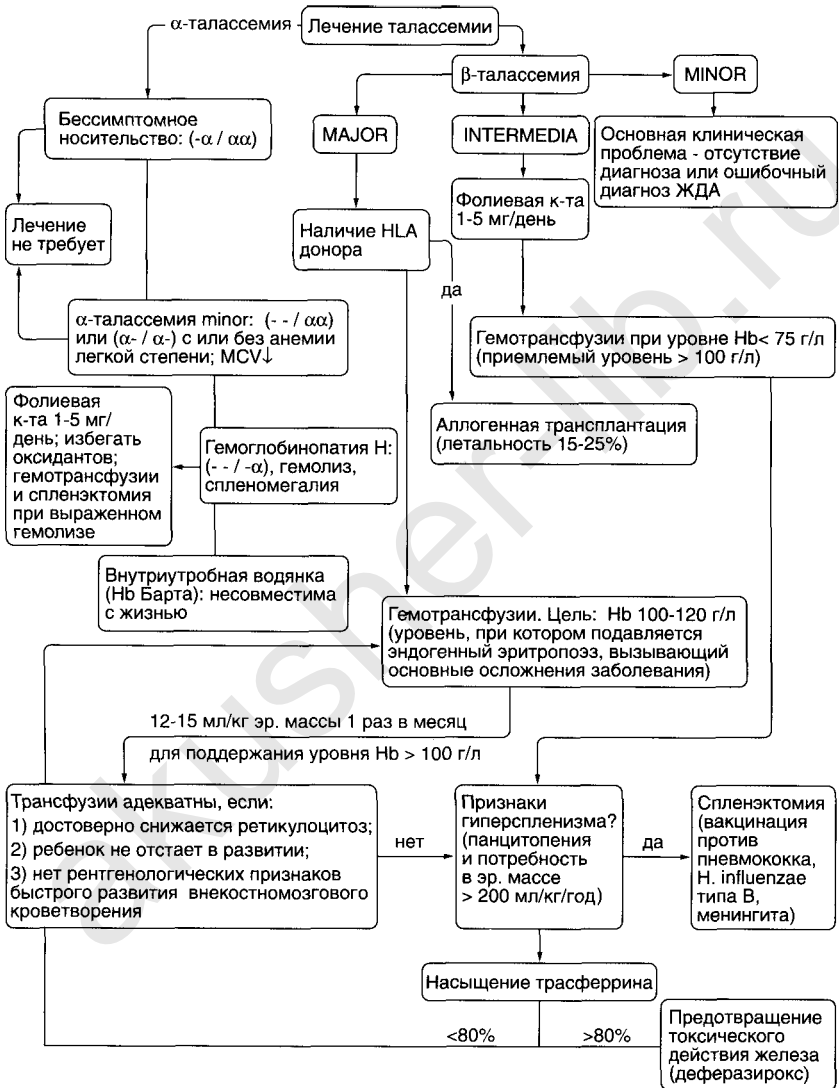


Рис. 7.16. Алгоритм лечения талассемии.

3. Малая  $\beta$ -талассемия проявляются умеренной гипохромной анемией, в ряде случаев гипербилирубинемией, спленомегалией; необходим дифференциальный диагноз с другими гипохромными анемиями.
4. Основные принципы лечения большой  $\beta$ -талассемии:
  - адекватная гемотрансфузионная терапия;
  - предотвращение токсического действия железа (дефероксамин, десферал);
  - трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток;
  - спленэктомия.

## ***ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ***

В группе приобретенных гемолитических анемий различают иммунные и неиммунные (при механическом повреждении эритроцитов, инфекциях, воздействии физических факторов, химических агентов и др.).

### **Иммунные гемолитические анемии**

Иммунные гемолитические анемии характеризуются образованием антител, направленных против антигенов, находящихся на поверхности эритроцитов.

Выделяют две основные формы этого вида анемий:

- аллоиммунные;
- аутоиммунные.

Степень тяжести иммунной гемолитической анемии зависит от структурных и функциональных характеристик антител, механизма гемолиза (внутриклеточный или внутрисосудистый), а также способности костного мозга компенсировать гибель эритроцитов.

Процесс иммунного гемолиза эритроцитов начинается со связывания антител, относящихся к иммуноглобулинам G или M, с антигенами на поверхности эритроцитов.

Тканевые макрофаги экспрессируют рецепторы, которые связывают Fc-фрагмент молекулы иммуноглобулина G. Эритроциты, сенсibilизированные иммуноглобулином G, могут разрушаться без участия комплемента, преимущественно в селезенке. Данный вариант иммунного гемолиза характеризуется внутриклеточным разрушением эритроцитов и встречается чаще всего.

На поверхности макрофагов отсутствуют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина M. В этой связи иммунная деструкция эритроцитов, сенсibilизированных иммуноглобулином M, происходит только после активации комплемента по классическому или альтернативному пути. Данный вариант характеризуется преимущественно внутрисосудистым разрушением эритроцитов и встречается значительно реже, чем внутриклеточный гемолиз.

### ***Аллоиммунные гемолитические анемии***

Аллоиммунные гемолитические анемии обусловлены поступлением в организм пациента извне антител к его эритроцитам (при гемолитической болезни плода и новорожденного, после аллогенных трансплантаций органов) или эритроцитам, к которым у больного имеются антитела (при трансфузии эритроцитов, несовместимых по системам ABO или Rh).

### ***Гемолитическая болезнь плода и новорожденного***

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного — аллоиммунная гемолитическая анемия, которая чаще всего возникает в связи с несовместимостью матери и плода по антигену D



системы Rh, реже вследствие несовместимости по антигенам системы АВО и других антигенов эритроцитов. Иммунизация матери резус-положительными эритроцитами плода происходит во время родов, значительно реже женщина иммунизируется до беременности, обычно при трансфузии эритроцитов с отсутствующим у женщин антигеном. Риск иммунизации резус-положительного ребенка резус-отрицательной матерью составляет 3–10%.

Первое сообщение о заболевании датируется 1609 годом, когда французская акушерка Louyse Bourgeois описала случай смерти двух близнецов: первый ребенок умер сразу после родов, а у второго наблюдалась быстропрогрессирующая желтуха (icterus gravis) и опистотонус с летальным исходом (kernicterus, билирубиновая энцефалопатия). Иммунологические механизмы, лежащие в основе заболевания были расшифрованы в 1940 г. Wiener и Landsteiner, а в 1941 г. Levine с соавт. установили связь между резус-антителами и гемолитической болезнью новорожденного

**Патогенез.** Эритропоэз эмбриона начинается на 3 неделе беременности в желточном мешочке. Rh-антиген на мембранах эритроцита плода определяться уже на 6-й неделе. На 9–10 неделе появляются очаги эритропоэза в печени и селезенке, угасающего в этих органах к шестому месяцу, когда появляется костномозговое кроветворение. В случаях анемии плода вследствие гемолиза или кровопотери гемопоэз в селезенке и печени не завершается.

Основной причиной гемолитической болезни плода является взаимодействие Rh(D)-положительных эритроцитов плода с материнскими антителами (Ig G) к Rh(D)-антигену с последующим гемолизом. Вследствие гемолиза развивается анемия, стимулирующая повышенную продукцию эритропоэтина. В таких условиях оказывается недостаточно резервов костномозгового кроветворения и возобновляется экстрамедуллярный эритропоэз в печени, селезенке, почках и надпочечни-

ках. Появляется гепатоспленомегалия, являющаяся основным признаком гемолитической болезни плода. Развитие экстрамедуллярного кроветворения нарушает процессы созревания и выхода эритроцитов в сосудистое русло. В крови появляются незрелые формы эритроцитов: от нормоцитов до ранних эри-тробластов. Вследствие гемолиза в сыворотке резко увеличивается концентрация непрямого билирубина, высокотоксичного для плода или новорожденного. В патогенезе развития внутриутробной водянки плода решающую роль играют нарушения функции печени и портальная обструкция.

**Варианты гемолитической болезни плода и новорожденного.** В зависимости от количества проникающих через плаценту антител и их аффинитета к эритроцитам плода выделяют легкую, среднюю и тяжелую форму гемолитической болезни плода и новорожденного (таблица 7.8).

*Легкая форма гемолитической болезни.* При этой форме заболевания незначительное количество проникающих через плаценту материнских антител и результат их взаимодействия с эритроцитами плода не приводят к гепатотоксическому действию, портальной обструкции и развитию внутриутробной водянки.

Таблица 7.8.

*Степени тяжести Rh-гемолитической болезни*

Степень тяжести	Признаки	Частота возникновения, %
Легкая	Концентрация непрямого билирубина не выше 340 ммоль/л. Легкая анемия или ее отсутствие. Лечение не требуется.	45–50
Средняя	Внутриутробная водянка не развивается. Анемия средней тяжести. Выраженная гипербилирубинемия может стать причиной смерти при отсутствии лечения после родов.	25–30
Тяжелая	Развитие внутриутробной водянки плода. До 34 недель. После 34 недель.	20–25 10–12 10–12

При рождении таких детей может определяться легкая анемия (концентрация гемоглобина в пуповинной крови не ниже 120–130 г/л). Концентрация билирубина в сыворотке пуповинной крови не превышает 50–60  $\mu\text{моль/л}$ . Гемоглобин крови новорожденного — не ниже 110–120 г/л, уровень свободного билирубина сыворотки крови новорожденного не выше 340  $\mu\text{моль/л}$ . Лечения не требуется.

*Гемолитическая болезнь средней тяжести.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного средней степени тяжести возникает примерно у 30% больных. Без проведения адекватного лечения могут развиваться *icterus gravis* и *kernicterus*. Эритропоэз при этой форме заболевания достаточен для поддержания адекватного уровня фетального гемоглобина, но не позволяет избежать нарушений функций печени и развития циркуляторных обструктивных расстройств. При рождении ребенок чаще всего выглядит нормальным. Это происходит из-за того, что продукты гемолиза ребенка проходят через плаценту и метаболизируются организмом матери. Ситуация в корне меняется после рождения, когда организм новорожденного должен использовать собственные ресурсы для метаболизма токсических веществ. Возможности же ребенка в утилизации избыточного количества свободного билирубина ограничены вследствие дефицита в печени новорожденного транспортного белка Y и микросомального фермента глюкорунилтрансферазы, необходимых для внутриклеточного превращения непрямого билирубина в прямой (конъюгированный). Ввиду избытка в сыворотке крови непрямого билирубина и его липофильности резко увеличивается диффузия непрямого билирубина в ткани с высоким содержанием липидов, в частности — нервную. Высокая концентрация непрямого билирубина является причиной гибели нервных клеток, а при аутопсии мозг новорожденного приобретает желтую окраску (*kernicterus*).

Новорожденные с билирубиновой энцефалопатией резко желтушны. На 3–5 сутки после рождения начинают появлять-

ся неврологические расстройства: летаргия и гипертонус. Развивается опистотонус: шея разогнута, колени, запястья и локти согнуты. Могут наблюдаться судороги. Смерть наступает вследствие апноэ.

При отсутствии лечения и развитии билирубиновой энцефалопатии выживает лишь 10% больных. У выживших детей постепенно исчезает желтуха и уменьшается гипертонус. В последующем могут определяться остаточные неврологические расстройства.

*Гемолитическая болезнь тяжелой степени.* При тяжелой степени заболевания (20–25% случаев) без проведения адекватной терапии происходит внутриутробная гибель плода. Развивается асцит с генерализованным отеком (анасаркой). В половине случаев внутриутробная водянка развивается между 18 и 34 неделями беременности, в половине – между 34 и 40 неделями. Основными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию внутриутробной водянки, являются сердечная недостаточность и нарушения функции печени. За счет развития очагов эритропоеза в печени происходит разрушение печеночных трактов и нарушение печеночной циркуляции. Развивается обструкция портальной и пуповинной вены, что ведет к портальной гипертензии и асциту. Дальнейшее разрушение портальных трактов островками внекостномозгового эритропоеза приводит к гепатоцеллюлярной недостаточности, следствием чего является гипоальбуминемия. На фоне гипоальбуминемии развиваются анасарка, гидроторакс и гидроперикард. В ряде случаев обильный плевральный выпот является причиной летальной дыхательной недостаточности после рождения. При определении уровня гемоглобина плода определяется тяжелая анемия (>70 г/л).

**Диагностика.** Диагностические и лечебные мероприятия по отношению к беременной женщине могут быть опасны для плода, поэтому их проведение всегда должно быть оправдано. Процедура обследования должна быть минимизирована у бе-

ременных из группы риска, и основные усилия направлены на лечение плода в целях предотвращения летальности.

В настоящее время доступны следующие диагностические мероприятия, проводимые при гемолитической болезни плода и новорожденного:

- сбор анамнеза о протекании предшествующих беременностей;
- неинвазивное определения Rh(D)-статуса плода методом полимеразной цепной реакции;
- определение титра материнских антител;
- исследование функциональной активности материнских антител;
- спектрофотометрия амниотической жидкости;
- УЗИ плода;
- получение крови плода.

**Сбор анамнеза о протекании предшествующих беременностей.**

В большинстве случаев тяжесть гемолитической болезни плода и новорожденного при следующей беременности остается такой же или увеличивается в сравнении с предыдущей. Известны случаи, когда заболевание при последующей беременности протекает легче, чем при предыдущей. Если в анамнезе имеется указание на беременность, осложнившуюся внутриутробной водянкой плода, риск развития этого же осложнения при следующей беременности составляет 90%. Обычно повторная внутриутробная водянка плода развивается в те же сроки беременности или раньше, чем первая. Сложная ситуация возникает в случаях, когда будущий отец ребенка гетерозиготен по антигену Rh(D). В такой ситуации плод может быть как резус-положительным, так и резус-отрицательным. В настоящее время установлено, что при гетерозиготном отце вероятность развития внутриутробной водянки плода во второй беременности составляет 8–10% при условии, что при первой сенсибилизированной беременности гемолитическая болезнь не развивалась.

**Неинвазивное определения Rh(D)-статуса плода методом полимеразной цепной реакции.** Ранее для определения Rh(D)-статуса плода использовали фрагменты ДНК плода, полученной при биопсии ворсин хориона или при амниоцентезе (инвазивный метод). В настоящее время появилась возможность определения Rh(D)-статуса плода при исследовании ДНК предшественников эритроцитов, попадающих в кровь матери уже на ранних сроках беременности. Чувствительность и специфичность метода приближаются к 100%. После подтверждения отрицательного резус-фактора плода необходимость в проведении дальнейших инвазивных мероприятий отпадает.

**Определение титра материнских антител.** Определение титра материнских антирезусных антител используется для установления диагноза гемолитической болезни (когда существует вероятность отсутствия заболевания при гетерозиготном отце), а также для прогнозирования тяжести заболевания. Для определения материнских антител (Ig G) используются различные методы: солевой, коллоидный, непрямого титрования антиглобулина, ферментный анализ. В большинстве случаев при высоком титре материнских антител повышается риск развития тяжелой гемолитической болезни новорожденного, однако подобная корреляция наблюдается не всегда.

**Исследование функциональной активности материнских антител.** Ввиду недостаточной надежности определения титра материнских антител для прогнозирования заболевания разработаны иммунологические методы анализа связывающих констант или степени афинности антител матери к антигенам эритроцитов ребенка. В настоящее время из этих методов используются: а) анализ монослоя моноцитов; б) исследование антителозависимой клеточной цитотоксичности с использованием лимфоцитов и моноцитов; в) хемилюминисценция моноцитов.

**Спектрофотометрия амниотической жидкости.** Спектрофотометрия амниотической жидкости, которая используется с 1961

года, является методом оценки тяжести гемолитической болезни и ее прогноза. В основе методики лежит изменение преломляющих свойств пучка света, проходящего через собранную амниотическую жидкость, в зависимости от концентрации в ней билирубина.

Решение о проведении амниоцентеза должно применяться с учетом динамики титра аллоантител и анамнеза предшествующих беременностей. Амниоцентез показан в тех случаях, когда титр антител при определении прямыми методами превышает 1:8, а непрямыми — 1:16 или 1:32. Если в анамнезе имеется упоминание о смерти плода в предыдущей беременности или планируется проведение фетальных или неонатальных трансфузий, амниоцентез выполняется вне зависимости от титра антител. При наличии показаний первый амниоцентез должен выполняться в период 16–18 недели беременности.

При проведении амниоцентеза существует риск травмы плаценты. До введения в медицинскую практику ультразвукового исследования этот риск составлял примерно 12%, после начала широкого использования УЗИ — не превышает 2,5%.

**УЗИ плода.** С помощью ультразвукового метода возможна оценка размеров плаценты и печени, определение наличия отека, асцита или других выпотов в теле плода. Кроме того, с помощью УЗИ возможно точно определить локализацию плаценты и таким образом снизить риск плацентраной травмы при проведении амниоцентеза. Метод незаменим при проведении интраперитонеальных и интраваскулярных трансфузий, когда необходимо четко определить направление трансфузионной иглы и сводится до минимума риск манипуляции.

После проведения интраперитонеальных трансфузий с помощью УЗИ подтверждается наличие крови в перитонеальной полости плода и в дальнейшем контролируется ее абсорбция. Во время интраваскулярных трансфузий на УЗИ определяются турбулентия крови в пуповинном сосуде плода и, таким обра-

зом, контролируется правильность постановки трансфузионной иглы.

**Получение крови плода.** Взятие крови плода позволяет производить оценку тех же параметров, которые обычно оцениваются после рождения: уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, гематокрит, группа крови, антитела к Rh(D), уровень билирубина сыворотки, общий белок, концентрация эритропоэтина, газы крови. Это один из точных методов оценки степени тяжести гемолитической болезни в случаях, когда нет признаков внутриутробной водянки плода. Риск процедуры невелик и составляет в среднем 1% (вероятность смерти плода). Взятие крови может выполняться, начиная с 18-й недели беременности; оптимальный срок забора – 20–21 недели. Кровь берется обычно из пуповинной вены.

**Профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного.** В настоящее время для профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного используется иммуноглобулин человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D). Доступные лекарственные препараты представляют собой иммуноглобулин G в виде неполных анти-Rh (D)-антител. Препарат предотвращает иммунизацию в резус-отрицательном организме женщины, подвергшемся воздействию резус-положительной крови в результате поступления крови плода в кровоток матери при рождении резус-положительного ребенка, а также при аборте и в случаях проведения амниоцентеза или при получении травмы органов брюшной полости во время беременности.

Для проведения профилактики иммунизации в предродовой период препарат вводится приблизительно на 28-й неделе беременности. В последующем препарат вводится в течение 72 ч после родов.

Важно отметить, что антирезусный иммуноглобулин показан к применению у резус-отрицательных женщин, ещё не сенсибилизированных к антигену Rh<sub>0</sub>(D) (т.е. при отсутствии материнских резус-антител).



**Лечение гемолитической болезни плода и новорожденного.***Подавление аллоиммунизации матери.*

В настоящее время доказана эффективность двух методов:

- массивные обменные трансфузии плазмы;
- внутривенное введение сывороточного иммуноглобулина.

После проведения массивных обменных трансфузий плазмы уровень аллоантител может снижаться более чем на 75%. Недостатками метода является его дороговизна и утомительность для пациентки. В ряде случаев венозный доступ приходится заменять на артериовенозный шунт. Массивные обменные трансфузии плазмы могут не устранять необходимости проведения таких инвазивных диагностических процедур, как амниоцентез и (или) взятие крови плода. Указанный метод следует применять в случаях, когда имеются данные о гомозиготном отце и развитии внутриутробной водянки плода при предшествующей беременности. Массивные обменные трансфузии плазмы должны начинаться с 10–12 недели беременности, когда анти-Rh(D) IgG начинает проникать через плаценту. В последующем рекомендуется проведение первого амниоцентеза на 18 неделе и (или) взятие крови плода на 19–22 неделях. Трансфузии должны быть закончены на 22–24 неделе. Каждую неделю рекомендуется переливать от 10 до 20 литров плазмы.

При внутривенном введении экзогенного сывороточного иммуноглобулина по принципу обратной связи в организме иммунизированной матери снижается синтез эндогенного IgG. Еще один возможный механизм действия экзогенного IgG, который проникает через плацентарный барьер, заключается в конкурентном связывании рецепторов эритроцитов плода, предотвращающем гемолиз. Показания и время проведения лечения сывороточным иммуноглобулином такие же, как и для массивных обменных трансфузий плазмы. Рекомендуемая доза введения составляет 400 мг/кг массы тела матери ежедневно в течение 5 дней через каждые три недели или одно введение в неделю в дозе 1 г/кг каждую неделю. В последую-

шем на 18–22 неделях проводится амниоцентез и (или) забор крови плода.

### **Лечение плода.**

*Интраперитонеальные трансфузии.* Метод был предложен и введен в 1963 году Liley AW. Применение интраперитонеальных трансфузий существенно улучшает прогноз плода, у которого внутриутробная водянка развивается в сроки до 32 недель беременности. Донорские эритроциты, введенные в брюшную полость плода, абсорбируются через поддиафрагмальную лимфатическую лакуну в правый лимфатический проток и далее — в венозную циркуляцию. При отсутствии водянки в кровотоке плода ежедневно абсорбируется от 10 до 12% перелитой крови. Наличие асцита уменьшает темпы абсорбции, но не прекращает ее.

Процедура выполняется под контролем УЗИ. С помощью длинной тонкой иглы в брюшную полость плода вводится эпидуральный катетер, правильность положения которого устанавливается рентгенологически после введения 1–1,5 мл контрастного вещества. Количество переливаемой крови (мл) рассчитывается по формуле: количество переливаемой крови = (недели беременности – 20) × 10.

Например, при беременности в 30 недель количество переливаемой крови должно составлять 100 мл: (30 – 20) × 10.

Ввиду возможных осложнений (смерть плода, отслойка плаценты) интраперитонеальные трансфузии должны проводиться лишь при высоком риске гибели плода от внутриутробной водянки на ранних этапах беременности.

*Прямые интраваскулярные трансфузии.* Метод начал применяться позже, чем интраперитонеальные трансфузии, в середине 80-х годов прошлого века после внедрения в практику забора крови плода. Под контролем УЗИ длинная игла для проведения спинномозговых пункций вводится в сосуд пуповины, предпочтительно в вену. В отличие от интраперитонеальных трансфу-

зий удастся повысить уровень гемоглобина плода немедленно вне зависимости от характера его жизнедеятельности. Этот вид трансфузионной терапии может применяться как метод спасения плода, когда интраперитонеальные трансфузии неэффективны (в связи с резко сниженной абсорбцией).

Объем переливаемой крови определяют из расчета от 40 до 50 мл на предполагаемый вес плода. Скорость инфузии составляет обычно 5–10 мл/мин. Показанием для прекращения трансфузии является появление брадикардии и дилатации желудочков.

Важно заметить, что кровь, используемая для проведения трансфузий плода (как интраперитонеальных, так и прямых интраваскулярных) должна быть перелита в течение 96 часов после заготовки. Необходима тщательная очистка от плазмы. Отмывание эритроцитов и фильтрация лейкоцитов необязательны.

### **Лечение новорожденного.**

Основным методом лечения гемолитической болезни плода и новорожденного являются обменные гемотрансфузии. Это позволяет уменьшить выраженность анемии и предотвратить нарастание гипербилирубинемии за счет выведения гемолизированных эритроцитов плода и части свободного билирубина. Обычно заменяется от 1,5 до 2 объемов крови ребенка (от 130 до 170 мл/кг веса). При замене двух объемов удаляется примерно 90% эритроцитов, подвергающихся гемолизу, при замене одного объема – 70%.

Сразу же после рождения ребенка необходимо произвести забор пуповинной крови для определения группы крови ребенка (если она не была определена ранее), уровня гемоглобина, гематокрита, билирубина, выполнения пробы Кумбса.

Абсолютным показанием для обменных трансфузий является рождение детей с внутриутробной водянкой. При отсутствии водянки показания к проведению немедленной (экстренной)

гемотрансфузии определяются на основании исследования уровня гемоглобина и билирубина. Трансфузию необходимо начинать, если уровень гемоглобина составляет 110 г/л и ниже, а уровень билирубина пуповинной крови 95  $\mu\text{моль/л}$  и выше у доношенных детей и 68  $\mu\text{моль/л}$  – у недоношенных.

Обменная трансфузия осуществляется через катетер, введенный в пуповинную вену. Переливать следует свежеприготовленную одногруппную Rh-негативную кровь. Рекомендуются также, чтобы кровь была негативной по антигену Келла. Если мать ребенка иммунизирована к другому антигену, нежели Rh (D), в крови донора также должен отсутствовать данный антиген. По возможности переливаемая кровь должна быть облучена (УФО), в особенности в случаях с недоношенными детьми.

## *Резюме*

1. В основе гемолитической болезни плода и новорожденного лежит взаимодействие Rh(D)-положительных эритроцитов плода с материнскими антителами (Ig G) к Rh(D)-антигену с последующим гемолизом.
2. В зависимости от количества проникающих через плаценту антител и их аффинитета к эритроцитам плода выделяют легкую, среднюю и тяжелую форму гемолитической болезни плода и новорожденного. При легкой форме заболевания лечение может не проводиться. При среднетяжелой и тяжелой формах в отсутствие терапии возможна смерть плода или новорожденного вследствие билирубиновой энцефалопатии или внутриутробной водянки.
3. Для профилактики заболевания используется иммуноглобулин человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D). С целью подавления уже развившегося аллоиммунного процесса в организме матери

используются массивные обменные трансфузии плазмы и внутривенное введение сывороточного иммуноглобулина. Основу лечения плода составляют интраперитонеальные и прямые интраваскулярные трансфузии, новорожденного — обменные гемотрансфузии.

### ***Аутоиммунные гемолитические анемии***

Аутоиммунные гемолитические анемии обусловлены наличием антител против собственных эритроцитов больного. Классификация аутоиммунных гемолитических анемий основана на характеристике температурной активности антител (таблица 7.9).

### ***Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами***

Этот вид аутоиммунной гемолитической анемии индуцируется антителами, которые наиболее активны при температуре тела (37°), встречается у 70—80% больных и в подавляющем большинстве случаев характеризуется внутриклеточным механизмом гемолиза. Частота заболевания составляет 1—2 случая на 100000 населения в год. У 2/3 пациентов анемия является первичной (идиопатической), у 1/3 больных носит симптоматический характер.

**Патогенез.** В настоящее время неясны некоторые аспекты этиологии и патогенеза аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами. В частности, не определены клеточные линии, ответственные за синтез тепловых аутоантител, а также антигены эритроцитов, взаимодействующих с тепло-

Таблица 7.9.

*Патогенетическая классификация аутоиммунных гемолитических анемий*

Характер антител	Заболевания
Тепловые	<p>Первичная аутоиммунная гемолитическая анемия.</p> <p>Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— лимфопролиферативных заболеваниях (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема);</li> <li>— аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия);</li> <li>— иммунодефицитных состояниях (гипогаммаглобулинемия, ВИЧ-инфекция).</li> </ul> <p>Аутоиммунные гемолитические анемии, индуцированные медикаментами (пенициллины, хинидин, а-метилдофа).</p>
Холодовые	<p>Первичная холоддовая геагглютининовая болезнь.</p> <p>Симптоматическая холоддовая геагглютининовая болезнь при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— лимфопролиферативных заболеваниях (макроглобулинемия Вальденстрема, ангиоиммунобластные Т-клеточные лимфомы, хронический лимфолейкоз, множественная миелома);</li> <li>— аутоиммунных заболеваниях;</li> <li>— инфекционных заболеваниях (инфекционный мононуклеоз, инфекционный эндокардит, сифилис, малярия, орнитоз; заболевания, вызванные микоплазмой, аденовирусами, вирусом герпеса, цитомегаловирусом).</li> </ul> <p>Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия.</p>

выми антителами. Известно, что в большинстве случаев антитела принадлежат к классу Ig G (Ig G1 и Ig G3), редко определяется сочетание Ig G с иммуноглобулинами класса А и М, и очень редко антитела представлены только Ig А и Ig М (менее 5%). Эритроциты, взаимодействующие с тепловыми антителами, выводятся из общего кровотока разрушаясь в селезенке.

**Клиническая картина.** Первичная аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами чаще возникает у женщин в возрасте 30–40 лет. Длительность заболевания составляет обычно 1–2 месяца. Ведущим в клинике является анемический синдром,

характеризующийся быстрым прогрессированием. Одновременно развивается гемолитический синдром (желтушная окраска кожи и склер, потемнение мочи и кала), который нередко сопровождается повышением температуры до субфебрильных или фебрильных цифр (особенно при гемолитическом кризе). Относительно короткая длительность заболевания и развитие желтухи часто приводят к ошибочному диагнозу вирусного гепатита и госпитализации больного в инфекционный стационар.

При объективном исследовании обращают внимание бледность кожи и видимых слизистых оболочек, тахикардия. Спленомегалия выявляется более чем у 80% больных, гепатомегалия — у 40%. Течение заболевания волнообразное: периоды ремиссий сменяются обострениями в виде гемолитических кризов с характерной клинической картиной.

Гемолитический криз манифестирует резким нарастанием анемии и желтухи и требует быстрой и точной диагностики и адекватного лечения.

У детей заболевание характеризуется более острым началом и более выраженными клиническими проявлениями. Обычно дебюту заболевания у детей предшествует вирусная инфекция.

Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами и аутоиммунной тромбоцитопении носит название синдрома Фишера-Ивенса. Данный синдром чаще диагностируется в детском возрасте и характеризуется наличием геморрагического синдрома (пурпура или петехиальные высыпания) в дополнение к признакам гемолитической анемии.

### **Лабораторные данные.**

*Клинический анализ крови.* Отмечается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Цветовой показатель и МСН чаще в пределах нормы; размеры эритроцитов могут варьировать. Количество ретикулоцитов значительно повышено (более 100‰) и особенно резко увеличивается в период гемолитического криза (до 500–600‰).

Уровень лейкоцитов, лейкоцитарная формула в пределах нормы, при гемолитическом кризе наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом «влево» до миелоцитов и метамиелоцитов.

Число тромбоцитов обычно в норме. Тромбоцитопения определяется при сочетании аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопенией (синдром Фишера-Ивенса).

При просмотре мазка крови отмечаются качественные изменения эритроцитов (полихромазия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, эритроциты с тельцами Жолли и базофильной пунктацией) и большое количество нормоцитов, особенно во время гемолитического криза.

*Миелограмма.* Количество миелокариоцитов в пределах нормы. Характерны выраженная гиперплазия эритроидного ростка, ускорение процессов созревания и увеличение количества митозов. Эритропоэз нормобластический, однако при длительном гемолизе в связи с дефицитом фолиевой кислоты может отмечаться мегалобластoidность.

*Биохимические исследования.* Выявляется повышение содержания общего и свободного билирубина, особенно выраженное в период гемолитического криза (в 5–10 раз выше нормы), возможно повышение уровня сывороточного железа. Осмотическая резистентность эритроцитов умеренно снижена (значительно меньше, чем при наследственном микросфероцитозе).

В моче обнаруживается уробилинурия, в редких случаях (при наличии тепловых гемолизинов) – протеинурия и гемосидеринурия.

При иммунологическом исследовании у 60–70% больных отмечается положительная проба Кумбса, которая выявляет неполные тепловые антиэритроцитарные антитела. Отрицательный результат пробы Кумбса или другого метода определения антиэритроцитарных антител при типичных клинико-



лабораторных показателях не исключает аутоиммунный генез гемолитической анемии.

### **Дифференциальный диагноз.**

При подозрении на аутоиммунную гемолитическую анемию с тепловыми антителами необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими гемолитическими анемиями, прежде всего наиболее частой в России формой врожденной гемолитической анемии – наследственным микросфероцитозом.

Следует дифференцировать аутоиммунную гемолитическую анемию с другими заболеваниями системы крови, особенно В<sub>12</sub>-дефицитной анемией (при наличии элементов мегалобластического эритропоэза в миелограмме) и острым эритромиелозом (при выраженном нормоцитозе в периферической крови и резкой гиперплазии эритроидного ростка костного мозга).

После диагностики аутоиммунной гемолитической анемии необходимо исключить ее симптоматический характер. Вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами чаще всего развивается у больных хроническим лимфолейкозом и системной красной волчанкой.

К развитию аутоиммунной гемолитической анемии может приводить прием различных медикаментов: антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, макролиды), антиаритмических средств (прокаинамид), сульфаниламидов, хинидина, Н<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов, препаратов α-метилдопы, нестероидных противовоспалительных препаратов.

Диагностические аспекты аутоиммунных гемолитических анемий представлены на рисунке 7.17.

**Лечение.** Основным средством лечения аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами являются глюкокортикостероиды, которые назначаются перорально. Дозировка преднизолона обычно составляет 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки или 40 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. После достижения кли-

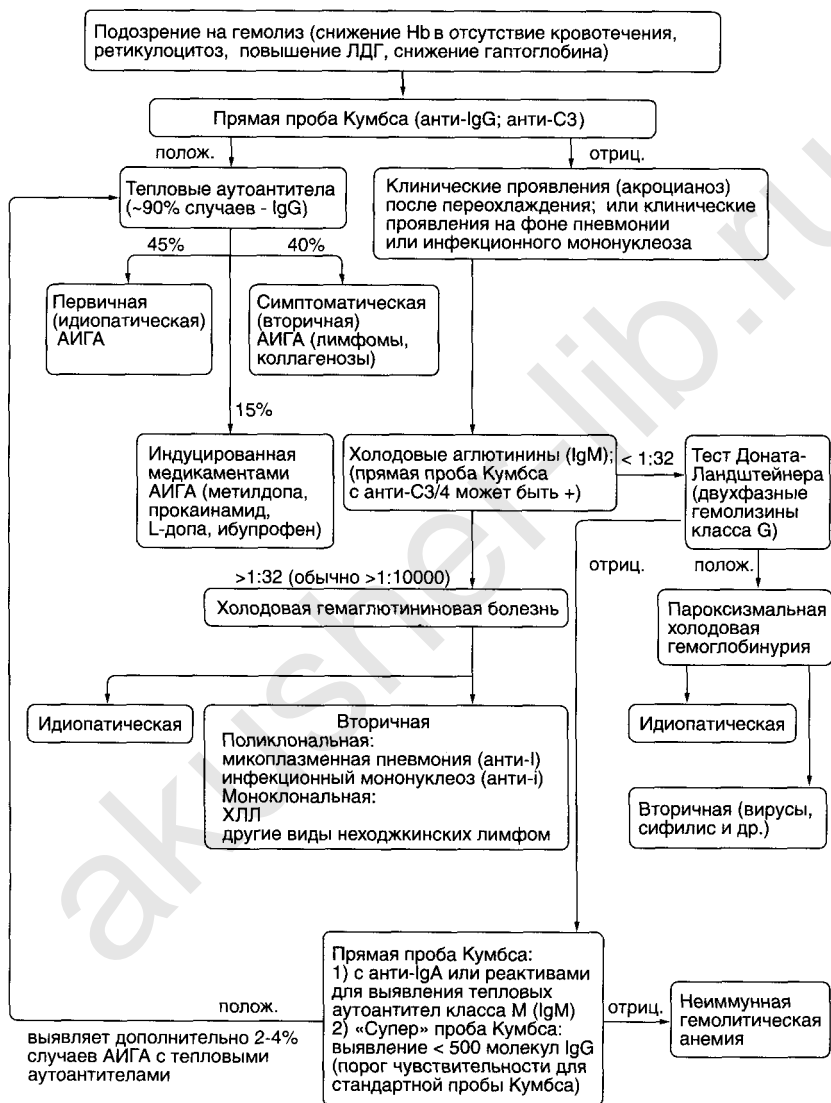


Рис. 7.17. Алгоритм диагностики аутоиммунной гемолитической анемии.

нико-лабораторного эффекта (уменьшение желтухи и количества ретикулоцитов, повышение уровня гемоглобина), наступающего через 7–14 дней, начинают постепенно снижать дозу преднизолона. Длительность лечения преднизолоном в среднем составляет 3–4 месяца.

Глюкокортикостероиды оказывают хороший эффект у 80–90% больных, однако полные длительные ремиссии достигаются только в 20–30% случаев. Перед началом лечения гемолитической анемии, индуцированной медикаментами, необходимо отменить препараты, которые вызвали анемию.

Спленэктомия обычно показана пациентам, у которых анемия рецидивирует при снижении дозы преднизолона, либо развиваются побочные эффекты глюкокортикостероидной терапии. Результаты операции значительно лучше при наличии антител, относящихся к иммуноглобулину G (эритроциты с данными антителами преимущественно разрушаются в селезенке). Частота ремиссий после спленэктомии на фоне иммуносупрессивной терапии составляет 50–70%.

В последние годы для лечения аутоиммунной гемолитической анемии используется ритуксимаб (химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену). Ритуксимаб может использоваться в качестве терапии 2-й линии (после глюкокортикостероидов), составляя альтернативу спленэктомии. Препарат обычно вводится в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель. Эффект наступает в период от 1 недели до 3-х месяцев после первой инъекции ритуксимаба.

Иммуносупрессивная терапия (азатиоприн в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки, циклофосфан в дозе 1–1,5 мг/кг (или 60 мг/м<sup>2</sup>) в сутки, циклоспорин А в дозе 2–3 мг/кг дважды в день) назначается при неэффективности глюкокортикостероидов или противопоказаниях к спленэктомии, а также при рецидивах после последней. Длительность лечения в среднем составляет 3 месяца, эффективность лечения – около 50%. При рециди-

ве или рефрактерности к глюкокортикостероидам может также использоваться пульс-терапия циклофосфаном (50 мг/кг в течение 4 дней), которая эффективна более чем у 2/3 пациентов, причем практически у всех больных ремиссия сохраняется в течение длительного времени.

В ряде случаев используются высокие дозы иммуноглобулина (400 мг/кг в сутки в течение 5 дней), однако результаты этого лечения хуже, чем при аутоиммунной тромбоцитопении. При неэффективности терапии глюкокортикоидами, при рецидиве после спленэктомии, отсутствии ответа на высокие дозы иммуноглобулина и циклофосфан может быть использован даназол (синтетический андроген). Доза препарата – 600–800 мг/день.

В комплексной терапии аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами в ряде случаев весьма эффективен плазмаферез.

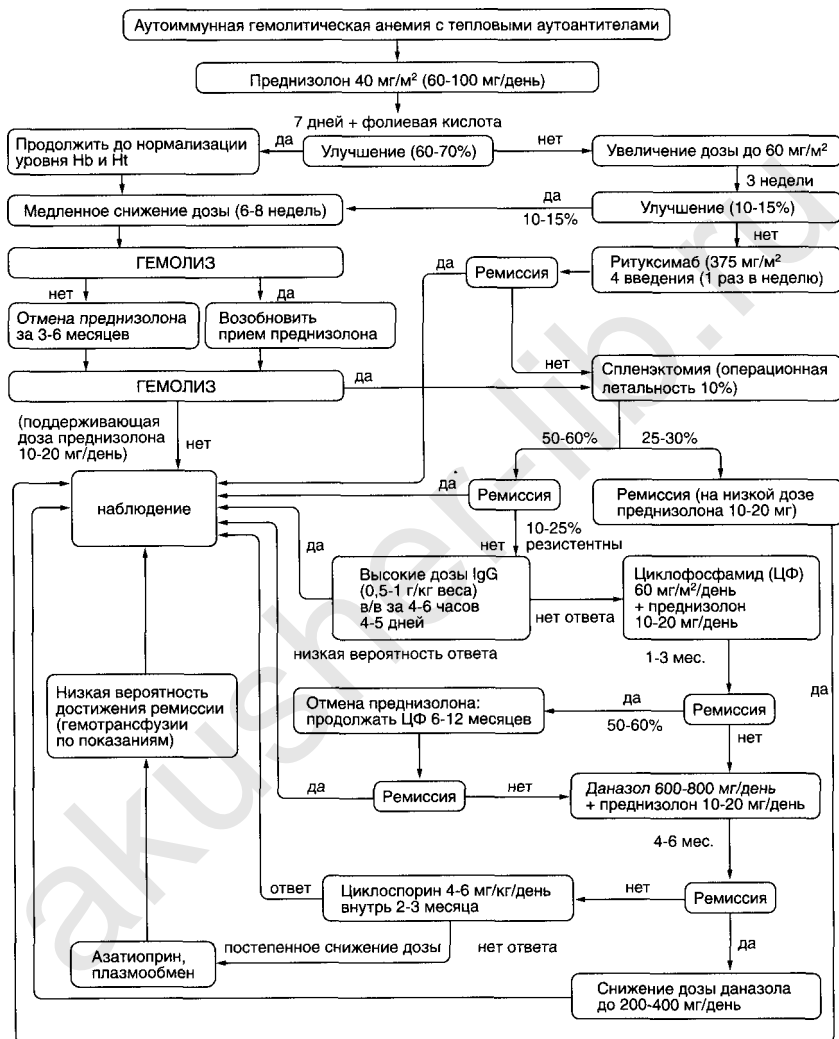
Еще одно моноклональное антитело – алемтузумаб (анти CD 52) – показало свою эффективность для лечения вторичной аутоиммунной гемолитической анемии, в частности больных с хроническим лимфолейкозом (рисунок 7.18).

В связи с наличием антител против собственных эритроцитов гемотрансфузии проводят лишь по жизненным показаниям (неустойчивая гемодинамика, приступы стенокардии или прогрессирование сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов). Методом выбора являются трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов (рисунок 7.19).

## **Резюме**

1. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами обусловлена появлением антиэритроцитарных аутоантител, которые наиболее активны при температуре около 37°.

**А Н Е М И И**



**Рис. 7.18. Алгоритм лечения аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами.**



Рис. 7.19. Алгоритм гемотрансфузионной терапии при аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами.

2. Диагностические критерии:
  - анемический и гемолитический синдромы;
  - нормохромная нормоцитарная анемия с выраженным ретикулоцитозом, нормоцитоз;
  - резкое раздражение эритроидного ростка костного мозга при нормобластическом типе кроветворения;
  - повышение содержания свободного билирубина сыворотки крови, уробилинурия, умеренное снижение осмотической резистентности эритроцитов, положительная прямая проба Кумбса у 60–70% больных.
3. Основные принципы лечения:
  - глюкокортикостероиды per os в суточной дозе 1–1,5 мг/кг;
  - спленэктомия;
  - ритуксимаб, иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфан, цилоспорин А);
  - гемотрансфузии – по жизненным показаниям (предпочтительны отмытые или размороженные эритроциты).

### **Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодовыми антителами**

Этот вид аутоиммунной гемолитической анемии вызывается антителами, активными при температуре около 0°.

При аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми антителами выделяются два клинических синдрома:

- холодовая гемагглютиновая болезнь, которая ассоциирована с аутологичными антиэритроцитарными антителами, относящимися к иммуноглобулину М;
- пароксизмальная холодовая гемоглинурия, вызываемая холодовыми гемолизинами, которые относятся к иммуноглобулину G.

Аутоиммунная гемолитической анемии с холодовыми антителами составляет 20% случаев аутоиммунных гемолитических анемий.

**Холодовая гемагглютининовая болезнь** может быть первичной (идиопатической) и вторичной, возникающей у больных с лимфопролиферативными и инфекционными заболеваниями (микоплазменная пневмония, инфекционный мононуклеоз).

В норме холодовые аутоантитела, принадлежащие к классу Ig M, могут определяться в титре менее чем 1:64. Такие антитела уже неактивны при температуре выше 4° С. При холодовой гемагглютининовой болезни аутоантитела определяются в титре даже большем, чем 1:1000, и могут сохранять свою активность в температурном диапазоне от 28 до 31° С, а иногда даже при температуре выше 37° С.

Холодовая гемагглютининовая болезнь развивается обычно у пожилых пациентов и характеризуется относительно стабильным течением. Клиническая картина характеризуется зябкостью, непереносимостью холода, синдромом Рейно. При осмотре обращают внимание синюшно-багровый цвет кожи, акроцианоз (обусловлен нарушениями микроциркуляции в сосудах кистей, стоп, ушей, носа в связи со спонтанной агглютинацией эритроцитов). У части больных выявляется легкая желтушность кожи и склер. Спленомегалия и гепатомегалия возникают достаточно редко и выражены незначительно.

В большинстве случаев анемия выражена умеренно (гемоглобин в пределах 80–100 г/л), реже гемоглобин снижается до 50–60 г/л. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов не изменено. Характерная особенность холодовой гемагглютининовой болезни — аутоагглютинация эритроцитов, которая наблюдается во время взятия крови при комнатной температуре и затрудняет подсчет СОЭ, числа эритроцитов и определение группы крови.

Лабораторные признаки гемолиза (ретикулоцитоз, повышение уровня свободного билирубина) выражены умеренно, в моче могут определяться свободный гемоглобин или гемосидерин. При серологическом исследовании в сыворотке крови выявляется резкое повышение титра полных холодовых антител, относящихся к классу IgM. Диагностическим считается титр >1:32



(обычно он составляет  $>1:10000$ ). При электрофорезе белков сыворотки иногда выявляется М-градиент, который при иммуноэлектрофорезе идентифицируется как иммуноглобулин М.

Большую роль играют меры вторичной профилактики. Следует избегать переохлаждений, зимой носить дополнительную теплую одежду, при возможности — сменить климат. В отличие от аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами назначение глюкокортикостероидов обычно неэффективно и приводит к большому количеству осложнений, особенно у пожилых больных. Методом выбора являются цитостатики: флударабин, циклофосфамид и хлорбутин. Как и при аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми антителами для лечения холодовой гемагглютиновой болезни используется ритуксимаб (препарат эффективен в 50–60% случаев). При неэффективности предшествующих линий терапии и тяжелом течении в ряде случаев проводится пульс-терапия (метилпреднизолон по 500 мг в течение трех дней, в том числе в сочетании с циклофосфаном). Использование плазмафереза как в сочетании с цитостатиками так и самостоятельно может оказывать отчетливый терапевтический эффект.

В доступной литературе имеются данные об эффективности  $\alpha$ -интерферона, назначаемого по 3 МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю. Препарат назначается как в монотерапии так и в сочетании с другими препаратами (например, с ритуксимабом).

При холодовой гемагглютининовой болезни эритроциты разрушаются в сосудистом русле или в печени, поэтому спленэктомия проводится редко (при выраженной спленомегалии). Перед операцией показано проведение плазмафереза для уменьшения уровня холодовых антител и риска гемолитического криза в ходе оперативного вмешательства.

По показаниям проводятся трансфузии отмытых и обязательно теплых (нагретых до  $t$  тела) эритроцитов (рисунки 7.20).

**Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия** вызывается холодовыми гемолизинами, которые относятся к иммуноглобу-

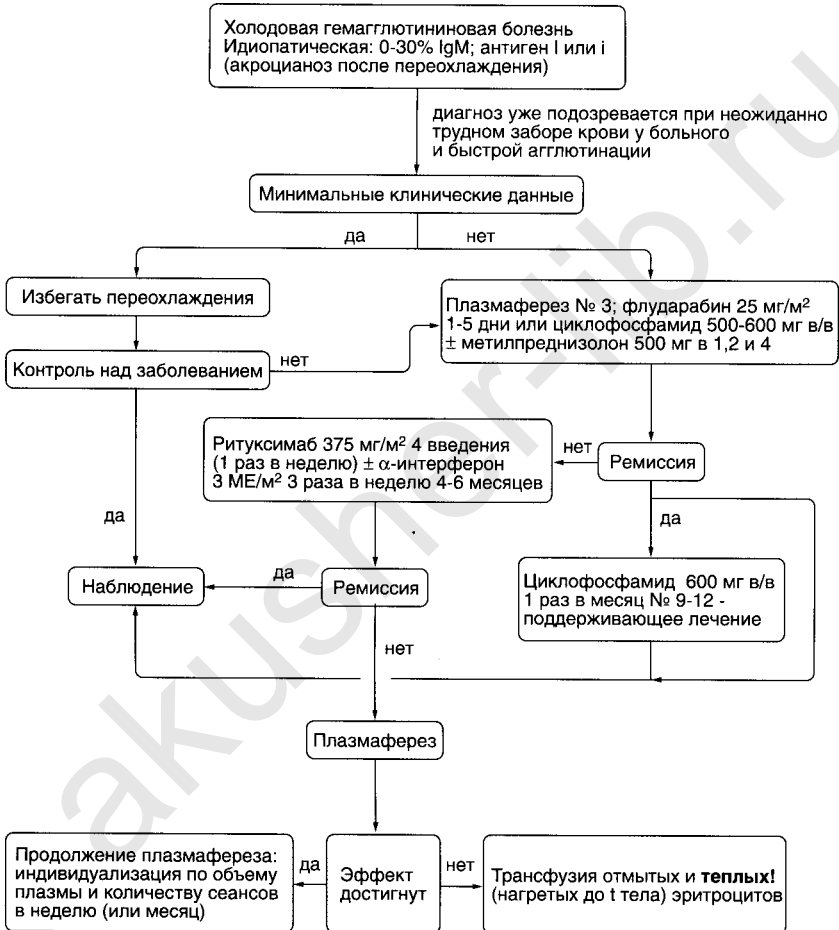


Рис. 7.20. Алгоритм лечения холодовой гемагглютининовой болезни.

лину G. Это наиболее редкая форма аутоиммунной гемолитической анемии (выявляется у 2–5% больных), однако в связи с яркой клинической манифестацией заболевание было описано одним из первых среди гемолитических анемий, в 30-х годах XIX века.

Клиническая картина в типичных случаях характеризуется внезапно развивающимися через несколько часов после переохлаждения лихорадкой, ознобом, болями в животе или поясничной области, тошнотой, рвотой и появлением мочи темно-коричневого или черного цвета. Большинство симптомов купируется через несколько часов; изменения окраски мочи, обусловленные внутрисосудистым гемолизом, сохраняются в течение 1–2 дней.

При гемолитическом кризе у больных может пальпироваться селезенка. Характерны сосудистые проявления, которые аналогичны наблюдающимся при холодовой гемагглютининовой болезни (зябкость, синдром Рейно, акроцианоз).

Вне криза уровень гемоглобина в пределах нормы. При гемолитическом кризе концентрация гемоглобина может снижаться до 50–60 г/л, сопровождаясь ретикулоцитозом; нередко при этом уменьшается количество лейкоцитов и тромбоцитов. При просмотре мазка крови выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, нормоцитоз. В моче в период криза обнаруживается значительная протеинурия, а также свободный гемоглобин и гемосидерин. Гемосидеринурия сохраняется в течение нескольких дней после окончания криза, что может быть полезным для ретроспективной диагностики.

Характерным серологическим признаком являются двухфазные гемолизины класса G (тест Доната-Ландштейнера). При первой фазе сыворотку больного с эритроцитами донора помещают в холодильник, и гемолизины фиксируются на поверхности эритроцитов. При второй фазе (в термостате) происходит их гемолиз.

В настоящее время не существует специфических методов лечения пароксизмальной холодовой гемоглобинурии. Не

смотря на то, что глюкокортикоиды дают отчетливый терапевтический эффект при гемолизе, ассоциированном с Ig G, при пароксизмальной холодной гемоглобинурии эта группа медикаментов не используется ввиду неэффективности. Лечение гемолитического криза симптоматическое, направленное на профилактику острой почечной недостаточности. При тяжелой анемии иногда необходимы гемотрансфузии.

### ***Резюме***

1. Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi анти-телами обусловлена антиэритроцитарными аутоантителами, наиболее активными при температуре около 0°.
2. Критерии холодной гемагглютининовой болезни:
  - непереносимость холода, синдром Рейно, синюшно-багровый цвет кожи, акроцианоз;
  - уровень гемоглобина в пределах 80–100 г/л;
  - умеренные ретикулоцитоз и гипербилирубинемия;
  - аутоагглютинация эритроцитов, гемосидеринурия;
  - резкое повышение титра полных холодowych антител.
3. Профилактика и лечение:
  - избегать переохлаждений, при возможности сменить климат;
  - цитостатики (флударабин, циклофосфамид и хлорбутин), ритуксимаб,  $\alpha$ -интерферона, плазмоферез.

### ***Приобретенные неиммунные гемолитические анемии***

Основными причинами приобретенных неиммунных гемолитических анемий являются:

- инфекционные агенты: а) внутриклеточные паразиты (малярийный плазмодий, бартонелла); б) вызывающие микроангиопатический гемолиз (менингококки, пневмококки, грамотрицательные бактерии);
- химические (лекарства, яды, промышленные вещества) и физические факторы (термические повреждения);
- механические повреждения эритроцитов (сосудистые и внутрисердечные протезы, микроангиопатии, ДВС-синдром, маршевая гемоглобинурия);
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

**Инфекционные агенты.** Неиммунная гемолитическая анемия, обусловленная инфекциями, наиболее часто развивается при малярии. Этим заболеванием страдают от 300 до 500 миллионов человек, из которых ежегодно умирает 1,5–2 миллиона. Из 4 видов малярийного плазмодия (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* и *P. ovale*) наиболее тяжелые формы малярии и гемолитической анемии вызывает *P. falciparum*, который поражает более 50% эритроцитов больного (другие виды плазмодия – значительно меньше). Массивная деструкция эритроцитов и спленомегалия – главные причины развития гемолитической анемии при малярии. Основным препаратом для профилактики и лечения малярии является хлорохин. При резистентности к этому препарату, которая нередко отмечается при малярии, вызванной *P. falciparum*, используется комбинация хинина сульфата с антибиотиками тетрациклинового ряда. Гемолитическая анемия может развиваться также при кластридиальном сепсисе, тяжелых бактериальных инфекциях и купируется при успешном лечении основного заболевания.

**Химические и физические агенты** (лекарства, промышленные вещества, змеиные яды, термические факторы) могут вызывать неиммунную гемолитическую анемию вследствие:

- 1) снижения устойчивости эритроцитов к воздействию активных форм кислорода (ряд лекарств, ингаляции кислорода);

- 2) прямого повреждения эритроцитов (производные мышьяка, медь, гемодиализ, термические повреждения);
- 3) диссеминированного внутрисосудистого свертывания (змеиные яды).

Лечение в большинстве случаев сводится к прекращению контакта с провоцирующим агентом и симптоматической терапии.

**Механические повреждения эритроцитов** приводят к их фрагментации и внутрисосудистому гемолизу, сопровождающемуся гемоглобинемией (повышением уровня свободного гемоглобина плазмы), гемоглобинурией и гемосидеринурией.

Внутрисосудистый гемолиз выявляется у 10–20% больных с протезами сосудов и клапанов сердца и характеризуется нормоцитарной анемией легкой степени, умеренным ретикулоцитозом, незначительным повышением уровня свободного билирубина, в ряде случаев обнаруживаются гемосидеринурия и гемоглобинурия. Иногда фрагментация большого количества эритроцитов приводит к положительному ангиглобулиновому тесту. В период усиления гемолиза пациентам рекомендуется ограничение двигательного режима, при положительной пробе Кумбса могут использоваться глюкокортикостероиды.

**Микроангиопатические гемолитические анемии** в ряде случаев развиваются у больных с гемолитическим уремическим синдромом, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, диссеминированных солидных опухолях, на фоне химиотерапии, после трансплантации солидных органов и костного мозга. Характерным морфологическим признаком является повреждение эндотелиальных клеток, что нередко сопровождается отложением депозитов фибрина в мелких сосудах и/или выраженной артериальной гипертензией.

Гемолитический уремический синдром — редкое заболевание, которое наблюдается обычно у детей и молодых людей и характеризуется сочетанием острой гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом и тяжелого прогрессирующего

гломерулонефрита. Своевременная диагностика и адекватное лечение (антикоагулянты, фибринолитики, курантил, свежемороженая плазма, плазмаферез) способствуют уменьшению тяжелой гемолитической анемии, частоты острой почечной недостаточности и снижению летальности с 30% до 5%. Отдаленный прогноз зависит от выраженности поражения почек.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) развивается в молодом возрасте и проявляется гемолитической анемией, тромбоцитопенией и поражением сосудов (преимущественно центральной нервной системы и почек). В связи с общностью патогенеза и методов лечения многие авторы объединяют гемолитический уремический синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру в единое заболевание: тромботическую ангиопатию.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия при диссеминированных опухолевых заболеваниях, на фоне химиотерапии и после аллогенных трансплатаций характеризуется сходной клинической картиной (острая гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом, прогрессирующие поражения внутренних органов) и плохим прогнозом, несмотря на интенсивное лечение, включающее экстракорпоральные методы.

**Маршевая гемоглобинурия** проявляется транзиторной гемоглобинемией и гемоглобинурией в связи с внутрисосудистым гемолизом из-за механического травмирования эритроцитов в сосудах стоп. Наиболее важный и часто единственный симптом заболевания — появление черной мочи вскоре после длительной ходьбы. В моче при этом обнаруживается свободный гемоглобин. Промежутки между приступами гемоглобинурии составляют от нескольких дней до нескольких лет. Несмотря на то, что маршевая гемоглобинурия впервые описана более 100 лет тому назад, причина заболевания остается неясной: по всем своим характеристикам эритроциты не отличаются от нормальных, отсутствуют иммунные нарушения. Прогноз бла-

гоприятный. Лечение заключается в рекомендации носить обувь с мягкими прокладками и воздерживаться от длительной ходьбы или бега.

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия** (болезнь Маркиафавы-Микели) в классических случаях характеризуется периодически возникающим в ночные часы внутрисосудистым гемолизом с гемоглобинурией, однако клиническая картина переменчива. Основной причиной внутрисосудистого гемолиза является повышенная чувствительность эритроцитов к комплемент-зависимому лизису. Это связано с генетически обусловленным (врожденным или развивающимся в результате соматических мутаций) дефицитом ряда мембранных протеинов эритроцитов (ацетилхолинэстеразы, DAF или CD55, MIRL или CD59). Молекулярную основу заболевания составляет мутация гена PIG-A (фосфатидилинозитолгликан-класс A), в результате которой в эритроцитах возникает дефицит белка GPI-A, необходимого для нормального функционирования структурных белков мембраны эритроцитов. Соматическая мутация указанного гена определяется уже в плюрипотентной стволовой клетке.

Клиническая картина варьирует от легкой анемии до неуклонно прогрессирующего заболевания, завершающегося летальным исходом.

Начало заболевания обычно связано с тем, что утром больной обращает внимание на необычно темный цвет мочи. При обращении к врачу в большинстве случаев пациент предъявляет жалобы, характерные для анемии (общая слабость, головокружения). Различные по частоте и длительности эпизоды гемоглобинурии наблюдаются у 80% пациентов. Обострения гемолитической анемии могут возникать также после инфекционных заболеваний, гемотрансфузий, операций, вакцинации.

У большинства больных развиваются тромботические осложнения, являющиеся основной причиной смерти при па-



роксизмальной ночной гемоглобинурии. К летальному исходу чаще всего приводят тромбозы портальной системы (с развитием синдрома Бадда-Киари) и сосудов головного мозга.

В 1/3 случаев пароксизмальная ночная гемоглобинурия ассоциируется с апластической анемией, причем возможны два варианта:

- 1) апластическая анемия является дебютом болезни Маркиафавы-Микели;
- 2) пароксизмальная ночная гемоглобинурия трансформируется в апластическую анемию.

При обследовании у большинства больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в общем анализе крови выявляется тяжелая анемия с уровнем гемоглобина обычно меньше 60 г/л. Размер эритроцитов может варьировать, но в большинстве случаев выявляется макроцитоз. Могут определяться фрагменты эритроцитов как свидетельство внутрисосудистого гемолиза. Иногда встречаются нормобласты. Уровень ретикулоцитов обычно меньше, чем при других гемолитических анемиях с такой же степенью анемии, что объясняется дефектным гемопоэзом за счет поражения стволовой клетки. Осмотическая стойкость эритроцитов нормальная, проба Кумбса – отрицательная. Довольно часто определяются лейкопения и тромбоцитопения (дефект гемопоэза). Тромбоцитопения может быть настолько выраженной, что могут развиваться профузные кровотечения с летальным исходом. Лейкопения предрасполагает к развитию инфекционных осложнений.

В моче по мере нарастания гипербилирубинемии увеличивается концентрация уробилиногена. Может определяться гемосидерин и свободный гемоглобин.

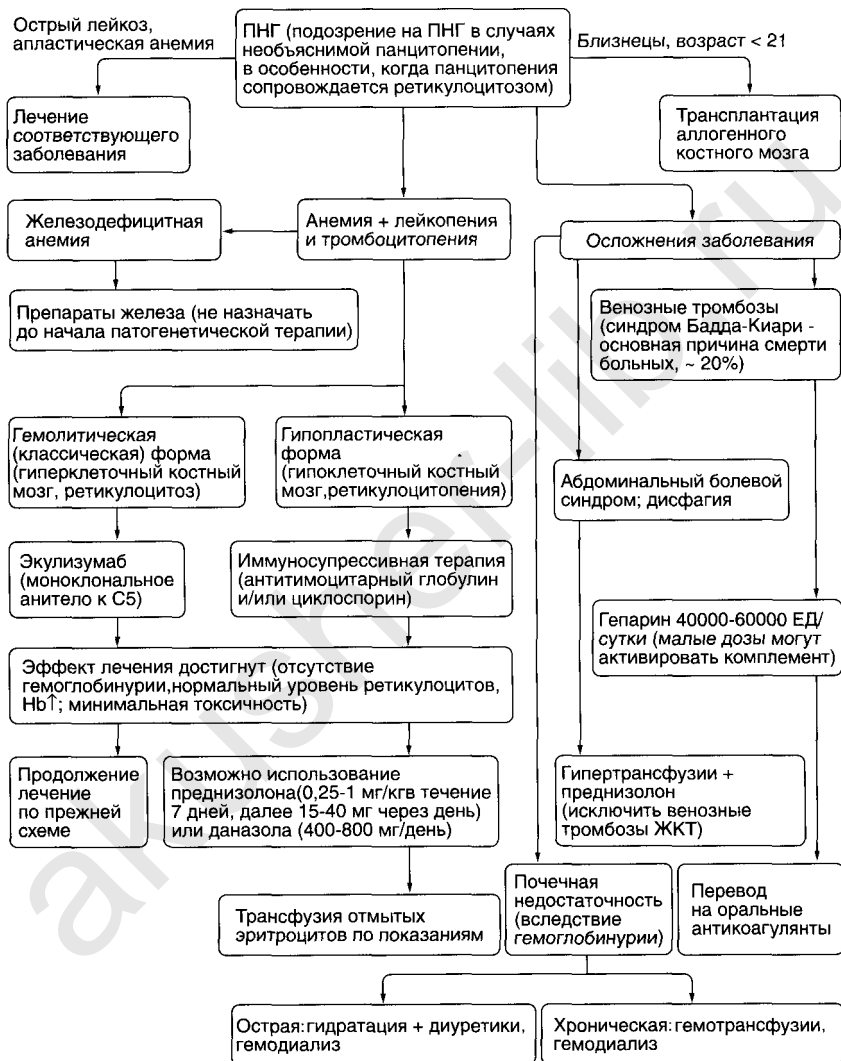
Костный мозг гиперклеточный за счет нормобластов, составляющих в большинстве случаев 50% ядродержащих клеток. Редко определяется мегалобластный тип кроветворения. Число мегакариоцитов может быть снижено. В случаях с панцитопенией в большинстве случаев костный мозг малоклеточный.

При цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови в ряде случаев определяются моносомия X-хромосомы, трисомия 9-й хромосомы и делеции участков длинных плечей хромосом группы В.

Основу диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии ранее составляли тесты для выявления повышенной чувствительности эритроцитов к комплемент-зависимому лизису (сахарозный тест, проба Хема). В настоящее время разработаны методы, определяющие дефицит белков клеточной мембраны, инкорпорируемых с помощью GPI-A. Диагноз заболевания подтверждается методом проточной цитометрии при определении сниженной экспрессии CD 59 и CD 55. Дополнительно для подтверждения диагноза может исследоваться экспрессия CD 14, CD 16 и CD 67.

Для лечения традиционно используются андрогены, глюкокортикостероиды, трансфузии эритроцитарной массы, по показаниям – препараты железа (дефицит железа развивается вследствие внутрисосудистого гемолиза); для профилактики тромбозов применяются антикоагулянты и фибринолитики. Недавним достижением современной медицинской науки стало внедрение в клиническую практику препарата экулизумаб. Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, реагирующее с C 5 (один из белков каскада активации комплемента). Связывая C5, экулизумаб предотвращает комплемент-зависимый лизис эритроцитов. В результате снижается потребность в гемотрансфузиях и улучшается качество жизни больных. При тяжелой форме пароксизмальной ночной гемоглобинурии у молодых пациентов показано проведение трансплантации аллогенного костного мозга. В настоящее время данный метод является единственным, дающий возможность излечения, однако ограниченный вероятностью летального исхода в результате трансплантации. Практические рекомендации по лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии представлены на рисунке 7.21.

**А Н Е М И И**



**Рис. 7.21. Алгоритм лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии.**

## Глава VIII.

### *Апластическая анемия*

Апластические анемии — гетерогенная группа гематологических заболеваний, общим морфологическим признаком которых является панцитопения в периферической крови и гипоклеточность костного мозга.

Впервые апластическая анемия была описана Р. Ehrlich в 1888 году, зарегистрировавшим молодую пациентку с высокой лихорадкой, язвенным стоматитом и меноррагией на фоне глубокой анемии и лейкопении. При посмертном патологоанатомическом исследовании была обнаружена аплазия кроветворного костного мозга, что позволило Р. Ehrlich предположить наличие первичной депрессии гемопоэза.

Термин «апластическая анемия» предложил Chauffard в 1904 году, однако только в 1934 году апластическая анемия была выделена в отдельную нозологическую форму, характеризующуюся панцитопенией периферической крови вследствие депрессии костномозгового кроветворения. Первоначально

термин «апластическая анемия» использовался только в тех случаях, когда невозможно было установить первичную причину миелосупрессии. С начала 60-х годов XX века этот термин стал применяться при всех заболеваниях, сопровождающихся панцитопенией периферической крови, аплазией или выраженной гипоплазией костного мозга при отсутствии другой патологии, которая могла бы приводить к аплазии или резкой супрессии нормального гемопоэза.

Апластическая анемия относится к наиболее редким видам анемий: в США и Европе частота заболевания составляет 2–5 случаев на 1 млн жителей в год, в азиатских странах (прежде всего на Дальнем Востоке) – в 2–3 раза выше. Заболевание чаще манифестирует в возрасте от 15 до 25 лет и у лиц старше 60 лет.

### ***Этиология и патогенез***

Выделяют врожденные (наследственные) и приобретенные формы апластической анемии (таблица 8.1).

**Наследственная апластическая анемия** была впервые описана в 1927 г. G. Fanconi, наблюдавшего у трех родных братьев заболевание, которое проявлялось врожденными аномалиями скелета, панцитопенией периферической крови, гипоплазией костного мозга и у всех пациентов завершилось летальным исходом. Анемия Фанкони обычно манифестирует в возрасте 5–7 лет. Характерно наличие пороков развития (микроцефалия, микрофтальмия, нанизм, сходящееся косоглазие, гипогонадизм, отсутствие или гипоплазия I пальца кисти, os radii, гипоплазия почек, атрофия селезенки), задержка умственного развития. При осмотре пациентов часто обнаруживается гиперпигментация кожи, обусловленная отложением меланина. При исследовании периферической крови выявляются нор-

Таблица 8.1.

*Этиологическая классификация апластической анемии*

Группа	Подгруппа
Наследственные	Анемия Фанкони Врожденный дискератоз Синдром Швахмана-Даймонда Наследственная парциальная красноклеточная аплазия
Приобретенные	Идиопатическая апластическая анемия Вторичная апластическая анемия: Химические и физические факторы: – дозозависимые (ионизирующая радиация, бензол, цитостатики) – недозозависимые (левомецетин, нестероидные противовоспалительные средства, препараты золота) Вирусные агенты: – гепатиты – инфекционный мононуклеоз – парвовирус – ВИЧ-инфекция Смешанные случаи: – аутоиммунные заболевания – диффузный эозинофильный фасциит – беременность – пароксизмальная ночная гемоглобинурия – гипериммуноглобулинемия – тимома или карцинома тимуса

мохромная анемия, лейкопения, выраженная нейтропения и тромбоцитопения, уменьшение абсолютного количества ретикулоцитов. В миелограмме – прогрессирующее снижение содержания миелокариоцитов, увеличение количества плазмочитов и тучных клеток. Характерно увеличение содержания фетального гемоглобина в крови. При цитогенетическом исследовании выявляются структурные перестройки хромосом, гиперплоидия и другие нарушения кариотипа. Нередко цитогенетические нарушения обнаруживаются и у родителей. У

братьев и сестер, больных анемией Фанкони, часто выявляются менее выраженные врожденные дефекты при отсутствии гематологических нарушений. У больных анемией Фанкони отмечается положительный эффект андрогенов и глюкокортикоидов. Несмотря на это, большинство пациентов умирает от геморрагических или инфекционных осложнений в возрасте 10–20 лет. Проведение аллогенной трансплантации костного мозга улучшает прогноз, однако в послеоперационном периоде значительно повышается риск развития вторичных злокачественных опухолей.

Апластическая анемия может возникать при редких наследственных заболеваниях:

- врожденный дискератоз (гиперпигментация кожи, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек) у 50% случаев;
- синдром Швахмана – Даймонда (недостаточность внешне-секреторной функции поджелудочной железы обусловленной кистозным фиброзом) у 25% случаев.

Приобретенные апластические анемии могут возникать в результате воздействия физических и химических факторов.

Ионизирующая радиация оказывает дозозависимый, угнетающий эффект на костный мозг. При дозе 1,0–2,5 Гр, отмечается его временная гипоплазия, а при дозе более 10 Гр возникает необратимая аплазия кроветворения, приводящая к гибели всех пациентов (именно поэтому в программах кондиционирования при трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток используется тотальное облучение в дозе не менее 10 Гр).

У больных, которые выжили после острого радиационного воздействия, а также у лиц, имеющих профессиональный контакт с ионизирующим излучением, увеличивается риск развития солидных и гематологических опухолей, однако апластическая анемия развивается редко.

При воздействии больших доз бензола и цитостатических препаратов (миелосан, мелфалан, циклофосфан, 6-меркапто-

пурин, тиогуанин, цитозар, противоопухолевые антибиотики и др.) развивается аплазия костного мозга, однако повышения частоты апластической анемии при профессиональном контакте с бензолом и после цитостатической терапии не выявлено.

У лиц, имеющих профессиональный контакт с бензолом и родственными ароматическими углеводородами (тринитротолуол), в 50% случаев обнаруживается анемия, реже встречаются макроцитоз, тромбоцитопения и лейкопения. В ряде случаев проявлениями гематологической токсичности могут быть лимфопения, ретикулоцитоз, эозинофилия, лейкоцитоз, псевдопельгеровская аномалия. В любом случае, даже при панцитопении в периферической крови костный мозг обычно гиперклеточный.

Из препаратов, не обладающих дозозависимым воздействием на костный мозг, к развитию аплазии кроветворения чаще всего приводит левомецетин (хлорамфеникол), реже — хинин, нестероидные противовоспалительные средства, антиконвульсанты и препараты золота. При ассоциации апластической анемии с приемом медикаментов имеется индивидуальная гиперчувствительность к конкретному препарату. Это подтверждается тем, что не удается выявить зависимости между частотой апластической анемии, кумулятивной дозой препаратов и кратностью его приема.

Частота развития апластической анемии после приема левомецетина составляет 1 случай на 20000–60000 человек, что в 10–15 раз выше, чем в популяции. При приеме большинства других медикаментов (фенотиазины, сульфаниламиды, антигистаминные, антитиреоидные препараты) могут возникать изолированная нейтропения, тромбоцитопения или двухростковая цитопения, но не апластическая анемия.

У 50% больных апластической анемией, индуцированной левомецетином, первые признаки заболевания отмечаются в течение месяца после приема последней дозы, у 25% — во время лечения, у остальных — в сроки до года после окончания



терапии. Описаны случаи возникновения апластической анемии после однократного приема 1–2 граммов левомецетина. Смертность при острой аплазии кроветворения, связанной с левомецетином, составляет 50%, причем половина летальных исходов возникает в течение 2 месяцев после появления первых симптомов.

Существует два типа гематологических реакций на прием левомецетина: обратимая супрессия эритропоэза и необратимая тотальная аплазия кроветворения.

Обратимая супрессия эритропоэза возникает примерно у 50% пациентов при применении левомецетина в достаточно больших дозах. Механизм этой супрессии обусловлен преимущественно снижением синтеза гема и гемоглобина в эритроцитах в связи с нарушениями утилизации железа в костном мозге. В периферической крови, наряду с анемией, выявляются ретикулоцитопения, иногда также нейтропения и тромбоцитопения. При исследовании мазка периферической крови и костного мозга в клетках эритроидного и гранулоцитарного ряда обнаруживается вакуолизация ядрышек и цитоплазмы. Гипоплазия и аплазия костного мозга при этом не развивается. Указанные изменения наблюдаются через 1,5–3 недели после начала приема антибиотика, причем их выраженность коррелирует с сывороточной концентрацией левомецетина. При отмене препарата все изменения купируются. Связь между обратимой эритроидной супрессией и развитием апластической анемии не установлена.

Глубокая и часто необратимая миелосупрессия с трансформацией в аплазию кроветворения представляет собой второй тип гематологической реакции на левомецетин. Ключевым механизмом в данном случае является повышенная чувствительность стволовых кроветворных клеток, обусловленная, вероятно, наследственной предрасположенностью. В пользу этой концепции свидетельствует появление хромосомных aberrаций в лейкоцитах, культивированных в присутствии левомецетина в терапевтических концентрациях.

Механизм гематологической токсичности хинина неизвестен, однако частота развития апластической анемии на фоне лечения малярии хинином, достаточно высока — 1 случай на 20000 человек.

Нестероидные противовоспалительные препараты в ряде случаев ассоциированы с развитием апластической анемией, однако значительно чаще проявлениями гематологической токсичности являются нейтропения и агранулоцитоз.

Лечение некоторыми антиконвульсантами (мезантоином, триметационом) может индуцировать апластическую анемию, развитие которой не связано с кумулятивной дозой препарата, полом и возрастом пациентов. В среднем аплазия кроветворения развивается через 4–12 месяцев после начала терапии. Механизм токсического действия неизвестен. Есть предположение, что препараты вмешиваются в синтез ДНК.

Препараты золота, применяющиеся для базисной терапии ревматоидного артрита, могут вызывать разнообразные гематологические нарушения: тромбоцитопению, гранулоцитопению, а в ряде случаев — апластическую анемию. Как и в большинстве предшествующих случаев, механизмы развития гематологической токсичности и значение дозы препарата не установлены.

Риск развития панцитопении и апластической анемии повышается у больных некоторыми вирусными заболеваниями (вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ-инфекция).

Умеренная, транзиторная цитопения в периферической крови часто возникает при вирусных гепатитах. Аплазия костного мозга встречается довольно редко, преимущественно у молодых мужчин с острым течением гепатита. У таких пациентов заболевание обычно протекает молниеносно и сопровождается высокой летальностью.

Реже апластическая анемия развивается на фоне инфекционного мононуклеоза и ВИЧ-инфекции. По некоторым дан-

ным, вирус Эпштейн — Барр обнаруживается в костном мозге у ряда пациентов с апластической анемией. Крайне редко апластическая анемия возникает при других заболеваниях (эозинофильный фасциит, синдром Симмондса и др.). На рисунке 8.1 показаны возможные механизмы развития апластической анемии.

Несмотря на самый тщательный поиск этиологических факторов, причину приобретенной апластической анемии удается установить менее чем у 50% больных.

В соответствии с современными представлениями, основными патогенетическими факторами, приводящими к развитию апластической анемии, являются:

- качественные дефекты стволовой кроветворной клетки (СКК);
- нарушения кроветворного микроокружения;
- снижение продукции гемопоэтических факторов роста и депрессия иммунной системы.

В результате дефектов стволовой кроветворной клетки и кроветворного микроокружения нарушаются пролиферация и дифференцировка клеток-предшественниц, что приводит к уменьшению продукции зрелых клеток крови.

В середине 1990 гг. была сформулирована концепция о роли противоопухолевого иммунитета в дальнейшей судьбе дефектной СКК. При нормальном иммунном ответе такая клетка элиминируется. Если противоопухолевая защита ослаблена, дефектная клетка может стать родоначальницей неопластического клона — возникает онкогематологическое заболевание (лейкоз или злокачественная лимфома). При гиперэргической реакции иммунной системы развитие дефектных и нормальных СКК блокируется, что приводит к развитию апластической анемии.

Подтверждением качественных дефектов СКК у больных апластической анемией является сниженная способность ранних клеток-предшественниц к формированию миелоидных,

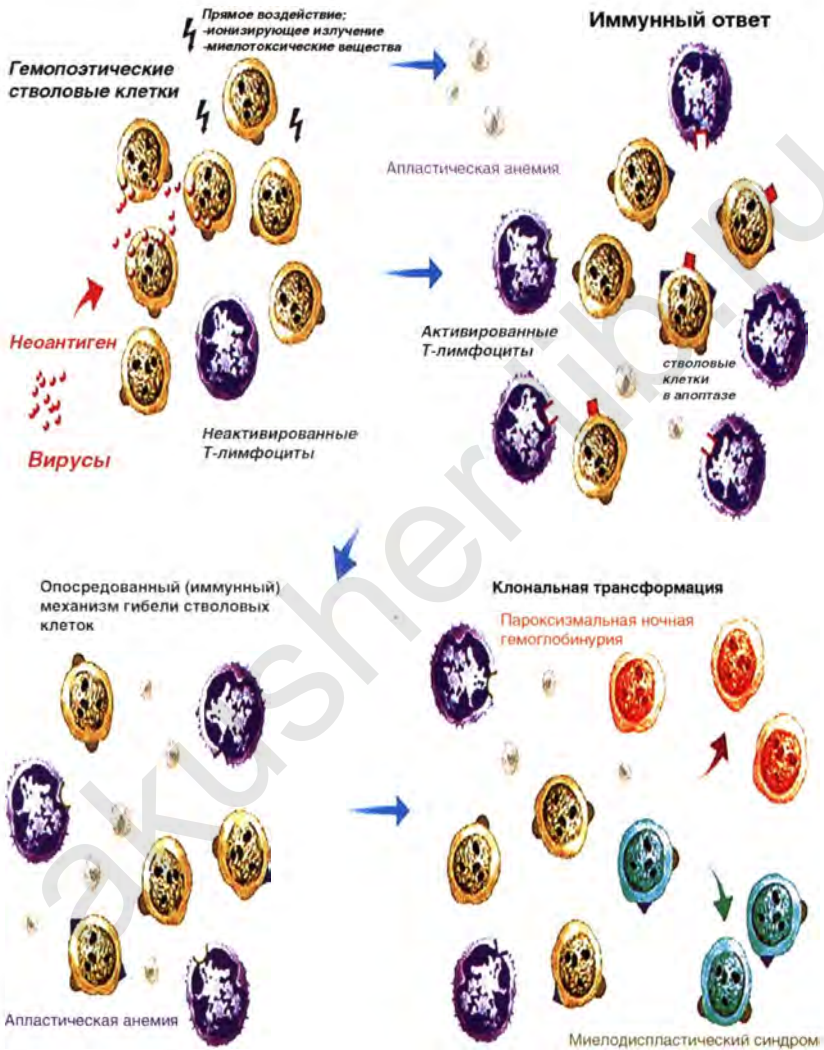


Рис. 8.1. Патогенетические механизмы апластической анемии.

эритроидных и смешанных колоний при исследовании в клеточной культуре.

Наличие дефектов СКК доказывается и обнаружением множественных хромосомных aberrаций в клетках эритроидного, миелоидного и лимфоцитарного рядов у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией, апластической анемией и анемией Фанкони.

Наличие дефектов клеток-предшественниц и кроветворного микроокружения подтверждено при экспериментальных исследованиях на лабораторных животных:

- ранние полипотентные клетки-предшественницы при апластической анемии имеют дефект протоонкогена *c-kit*, кодирующего рецептор тирозинкиназы для гемопоэтических факторов роста;
- при индуцированной облучением аплазии кроветворения развиваются нарушения клеточного микроокружения, препятствующие восстановлению гемопоэза.

У больных апластической анемией имеются многочисленные нарушения цитокиновой регуляции (в частности, снижение уровня интерлейкина-1, повышение концентрации интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли), которые подтверждают значение иммунных механизмов в патогенезе заболевания.

## ***Приобретенная апластическая анемия***

**Клиническая картина.** У большинства пациентов приобретенная апластическая анемия развивается постепенно и манифестирует симптомами анемии или геморрагическим синдромом; реже в начале заболевания отмечаются лихорадка и инфекционные осложнения. При несвоевременной диагностике заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием.

Клинические проявления тесно связаны с выраженностью и скоростью нарастания изменений в периферической крови (анемии, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении).

Выделяют три основных синдрома:

- анемический;
- геморрагический;
- инфекционных осложнений.

Наличие и выраженность клинических проявлений зависит от скорости прогрессирования заболевания (таблица 8.2).

Первые признаки заболевания обычно обусловлены анемическим синдромом. Нередко одновременно развивается геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу (кожные кровоизлияния, носовые, десневые, а в более тяжелых случаях — маточные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку и головной мозг). Иногда геморрагический синдром настолько выражен, что приводит к ошибочному диагнозу аутоиммунной тромбоцитопении или других геморрагических заболеваний.

Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии возникают редко. При прогрессировании заболевания тя-

**Таблица 8.2.**

*Частота встречаемости основных симптомов при апластической анемии*

<b>Симптомы</b>	<b>Количество больных</b>
Кровотечения	41
Анемия	27
Кровотечения и анемия	14
Кровотечения и инфекция	6
Инфекция	5
Объективные данные	8
Итого	101

желые рецидивирующие инфекции (язвенно-некротическое поражение полости рта, миндалин, пневмония, сепсис и др.) доминируют в клинической картине и, наряду с геморрагическим синдромом, являются одной из основных причин летальных исходов.

При объективном исследовании больных обращает внимание бледность кожи и видимых слизистых оболочек, наличие петехий и экхимозов. Для апластической анемии не характерны кахексия, спленомегалия и лимфаденопатия. Более того, вышеуказанные симптомы ставят под сомнение диагноз апластической анемии.

#### **Лабораторные данные.**

*Клинический анализ крови*, несмотря на выраженность анемии, не позволяет выявить качественных изменений со стороны эритроцитов. В некоторых случаях наблюдаются макроцитоз, умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз, а также появление нормоцитов. В то же время наличие незрелых эритроидных клеток для апластической анемии не характерно и заставляет думать об ошибочном диагнозе. Ретикулоцитопения является одним из критериев диагностики тяжелой апластической анемии. У 80% больных выявляется панцитопения: гемоглобин ниже 80–100 г/л, нейтрофилы менее  $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты менее  $100 \times 10^9$ /л. В связи с нейтропенией в лейкоцитарной формуле отмечаются относительный лимфоцитоз, иногда достигающий 70–90%. Однако, у большинства пациентов выявляется снижение абсолютного количества лимфоцитов и моноцитов.

Подозрение на апластическую анемию – абсолютное показание к проведению *стеральной пункции*. В аспирате костного мозга обнаруживается уменьшение количества миелокариоцитов, угнетение всех ростков гемопоэза, умеренная плазмоцитарная реакция. В связи с резкой гранулоцитопенией отмечается увеличение относительного уровня лимфоцитов и

моноцитов. Исследование миелограммы позволяет исключить другие заболевания, сопровождающиеся панцитопенией (миелодиспластические синдромы, острый лейкоз и др.). Наиболее трудна дифференциальная диагностика апластической анемии с миелодиспластическими синдромами (таблица 8.3).

Данные миелограммы при апластической анемии не всегда информативны, так как поражение костного мозга развивается неравномерно, и зоны аплазии чередуются с участками нормального кроветворного костного мозга. В этой связи для окончательного подтверждения диагноза необходимо проведение трепанобиопсии.

*Трепанобиопсия костного мозга* — основной метод, позволяющий подтвердить диагноз апластической анемии. При тяжелой апластической анемии в желтовато-белом трепанобиоптате практически весь объем межбалочных пространств заполнен жировой и фиброзной тканью, среди клеток которой встречаются рассеянные лимфоциты, плазматические клетки, единичные тучные клетки и макрофаги с цитоплазмой, содержащей гемосидерин. При гипоплазии миелоидной ткани, которая может быть начальной фазой апластической анемии, на

Таблица 8.3.

*Основные дифференциально-диагностические признаки миелодиспластического синдрома и апластической анемии по данным миелограммы*

Характеристика	Миелодиспластический синдром	Апластическая анемия
Клеточность костного мозга	Нормо- или гиперклеточный	Гипоклеточный
Дизэритропоэз	Часто	Не характерно
Кольцевые сидеробласты	Часто	Не характерно
Преобладание миелоидных предшественников, нарушение их созревания	Часто	Не характерно
Бластоз	Часто	Не характерно
Мегакариоциты атипичной морфологии	Часто	Не характерно



фоне жировой ткани сохраняются небольшие скопления клеток эритроидного и гранулоцитарного ростков. Мегакариоциты обычно не обнаруживаются. В норме, по данным трепанобиопсии, деятельный костный мозг составляет 60–100% и снижается с возрастом до 30%. При апластической анемии деятельный костный мозг составляет менее 30%.

*Биохимические исследования* не имеют прямого отношения к диагностике апластической анемии, а необходимы для проведения дифференциального диагноза с другими анемиями (исследование содержания сывороточного железа, свободного билирубина, свободного гемоглобина плазмы), оценки функции печени (если имеются анамнестические данные о гепатите) и почек (для контроля за их функцией на фоне лечения). Уровень сывороточного железа обычно повышен, причем железосвязывающая способность сыворотки не изменена. Содержание железа в эритроцитах (по данным радиоизотопных исследований) снижено. Количество свободного протопорфирина в эритроцитах увеличено.

У детей с тяжелой апластической анемией наблюдается увеличение концентрации гемоглобина F за счет компенсаторного формирования новых клонов эритроидных клеток.

*Иммунологические исследования* необходимы для определения группы крови и резус-фактора, а также совместимости с донором по системе HLA для подбора компонентов крови или аллогенного костного мозга (при подготовке к миелотрансплантации).

*Вирусологические исследования* являются обязательными и необходимы для определения наличия антител к цитомегаловирусу (серонегативные больные должны получать компоненты крови, не содержащие цитомегаловирус), гепатитам А, В, С, G и ВИЧ.

*Рентгенологические исследования* грудной клетки и придаточных пазух позволяют определить возможные очаги инфекции в околоносовых пазухах и легких, а также для динамического контроля при ее возникновении. У детей требуется прове-

дение рентгенологических исследований костей предплечий и кистей рук для исключения анемии Фанкони.

*Ультразвуковое исследование* органов брюшной полости в первую очередь показано детям и больным молодого возраста для выявления аномалий развития почек, которые характерны для анемии Фанкони. Обнаружение при ультразвуковом исследовании увеличения селезенки и печени противоречит диагнозу апластической анемии.

*Цитогенетические исследования* необходимы для исключения анемии Фанкони, миелодиспластических синдромов и острого лейкоза, которые обычно сопровождаются нарушениями кариотипа.

Алгоритм диагностики апластической анемии представлен на рисунке 8.2.



Рис. 8.2. Алгоритм диагностики апластической анемии.

## **Классификация и дифференциальный диагноз**

На основании результатов анализа периферической крови и трепанобиопсии, международной группой по изучению апластической анемии, предложено деление на анемию средней и тяжелой степени (таблица 8.4).

Отдельной категорией выделяют очень тяжелую апластическую анемию (Vasigalupo), ее критерием является снижение уровня нейтрофилов менее  $0,2 \times 10^9/\text{л}$  в дополнение к критериям апластической анемии тяжелой степени.

*Дифференциальный диагноз* проводится в группе заболеваний протекающих с панцитопений (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) (таблица 8.5). При приобретенной апластической анемии обычно необходимо проводить дифференциальную диагностику с острым лейкозом, миелодиспластическими синдромами и  $V_{12}$ -дефицитной анемией. Следует иметь в виду и возможность других причин панцитопении (таблица 8.5)

*Острый лейкоз* у 10% больных, чаще пожилого возраста, проявляется цитопенией (одно- и двухростковой, панцитопенией) без бластоза периферической крови. Поставить диагноз острого лейкоза помогают клинические данные (выявление спленомегалии или лимфаденопатии исключает диагноз апластической анемии), результаты стеральной пункции (бластоз), трепанобиопсии, наличие цитогенетических аномалий.

*Миелодиспластические синдромы.* Наблюдающееся у некоторых больных апластической анемией сочетание панцитопении, макроцитоза и гиперплазии эритроидного ростка в миелограмме может вызвать подозрение на миелодиспластический синдром. Постановке диагноза миелодиспластического синдрома способствуют выраженные качественные изменения клеток периферической крови и костного мозга, данные трепанобиопсии (отсутствие аплазии костного мозга) и цитогенетического исследования (наличие различных хромосомных аномалий).

Таблица 8.4.

**Критерии тяжести апластической анемии (Camitta)**

Параметры	Критерии
Периферическая кровь	Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$ Ретикулоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$
Костный мозг (трепанобиопсия)	Менее 30% гемопоэтических клеток

**Примечание:** диагноз тяжелой апластической анемии правомочен при снижении клеточности костного мозга и наличии 2 признаков в периферической крови и при отсутствии других гематологических заболеваний, в остальных случаях анемия относится к средней степени тяжести.

Таблица 8.5.

**Основные причины панцитопении**

Характер заболевания	Нозологические формы
Злокачественные опухоли	Острые лейкозы Миелодиспластические синдромы Множественная миелома Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Метастазы рака в костном мозге Сублейкемический миелоз
Неопухолевые заболевания системы крови	Апластическая анемия Парциальная красноклеточная аплазия Болезни накопления Мегалобластные анемии Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Другие заболевания	Инфекционные заболевания (туберкулез, висцеральный лейшманиоз, бруцеллез) Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Фелти и др.) Гипотиреоз Гиперспленизм

*B<sub>12</sub>-дефицитная анемия* во многих случаях сопровождается развитием умеренно выраженной панцитопении в периферической крови. Клинические (отсутствие геморрагического синдрома и инфекционных осложнений), лабораторные и инструментальные данные (в периферической крови – макроцитоз и мегалоцитоз, гигантские гиперсегментированные нейтрофилы; выраженное снижение уровня витамина B<sub>12</sub> в сыворотке крови; мегалобластический тип кроветворения в миелограмме; отсутствие аплазии костного мозга по данным трепанобиопсии) позволяют поставить диагноз B<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

*Парциальная красноклеточная аплазия* – синдром, который характеризуется глубокой анемией и ретикулоцитопенией периферической крови при нормальном уровне лейкоцитов и тромбоцитов, резким изолированным угнетением эритроидного ростка костного мозга при нормальном количестве миеЛОкариоцитов (таблица 8.6).

Парциальная красноклеточная аплазия может быть врожденной и приобретенной (ассоциированной с опухолью вилочковой железы, апластическим кризом при гемолитической анемии, лимфопролиферативными заболеваниями, приемом медикаментов и др.). В патогенезе приобретенной формы парциальной красноклеточной аплазии имеют значение им-

Таблица 8.6.

*Классификация парциальной красноклеточной аплазии*

Форма	Заболевание
Приобретенная	Гемолитические анемии (апластический криз)
	Инфекционные заболевания (парвовирус В19)
	Лекарственная терапия
	Онкологические заболевания
	Ингибиторы эритропоэза
	Идиопатическая
Врожденная	Синдром Даймонда-Блэкфана

мунные механизмы, приводящие к изолированной супрессии эритроидного ростка. Это подтверждается нередким положительным эффектом глюкокортикостероидной и цитостатической терапии.

### *Лечение*

Вплоть до последней четверти XX века лечение апластической анемии включало:

- поиск и исключение дальнейшего воздействия этиологического фактора (лекарственные препараты, миелотоксические вещества);
- заместительные гемотрансфузии для поддержания уровня гемоглобина;
- симптоматическую терапию геморрагического синдрома;
- лечение инфекционных осложнений;
- стимуляцию гемопоэза (андрогены и др.);
- спленэктомию (в некоторых случаях).

Эффективность лечения была низкой: у 50% больных летальный исход наступал в течение первого года заболевания, 5-летняя выживаемость не превышала 20–30%, однако с учетом современных представлений о патогенезе апластической анемии и развитием новых технологий в гематологии результаты лечения значительно улучшились.

К основным методам лечения апластической анемии на сегодняшний день относятся:

- трансплантация аллогенных стволовых кроветворных клеток;
- иммуносупрессивная терапия;
- вспомогательные методы (компоненты крови, профилактика и лечение инфекционных осложнений, колониестимулирующие факторы).

*Трансплантация аллогенных стволовых кроветворных клеток (костного мозга)* — единственный радикальный метод лечения больных с тяжелой апластической анемией. При наличии HLA-совместимого донора и отсутствие противопоказаний аллогенная миелотрансплантация должна быть проведена как можно раньше (желательно — в течение первых двух месяцев после постановки диагноза). Следует подчеркнуть, что в период подготовки к трансплантации необходимо исключить гемотрансфузии (они проводятся только по жизненным показаниям), которые способствуют аллосенсибилизации и, как следствие, увеличению риска отторжения трансплантата.

В настоящее время 5-летняя выживаемость у больных тяжелой апластической анемией после миелотрансплантации достигает 70–80%.

*Иммуносупрессивная терапия* является методом выбора при лечении тяжелой апластической анемии, особенно у лиц молодого возраста, в случае отсутствия донора костного мозга, а также при наличии противопоказаний для проведения аллогенной трансплантации.

В этом случае препаратами выбора являются:

- антитимоцитарный глобулин;
- циклоспорин А (сандиммун);
- метилпреднизолон (в высоких дозах).

*Антитимоцитарный (АТГ) или антилимфоцитарный (АЛГ) глобулин* наиболее часто используются в лечении больных апластической анемией.

Гематологический ответ развивается через 3–4 месяца и наблюдается у 60–80% пациентов с тяжелой апластической анемией. Программа терапии включает: лошадиный АТГ (АТГАМ) 40 мг/кг/сут. в течение 4 дней или кроличий АТГ (Тимоглобулин) 3,5 мг/кг/сут. в течение 5 дней. Также с 1-го дня терапии назначается преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 2 недель для профилактики сывороточной болезни. Лечение АТГ должно

проводиться только в специализированном гематологическом стационаре, поскольку связано с целым рядом серьезных побочных эффектов, из которых наиболее частыми являются аллергические реакции, сывороточная болезнь, преходящая депрессия кроветворения.

*Циклоспорин А* (Сандиммун) также является иммуносупрессантом и показан при тяжелой апластической анемии. Используется преимущественно в комбинации с АТГ. Оптимальная доза циклоспорина при апластической анемии до конца не определена и составляет в среднем от 3–7 мг/кг/сут до 12–15 мг/кг/сут.

5 – летняя безрецидивная выживаемость при комбинированной терапии иммуноглобулинами и сандиммуном 45–50%, а частота полных ремиссий в течении первого составляет 70–80%. Однако чаще, чем после трансплантации костного мозга, развивается рецидив заболевания.

У больных апластической анемией средней степени тяжести иммуносупрессивная терапия с использованием АТГ и/или циклоспорина не уступает по эффективности аллогенной миелотрансплантации. При тяжелой апластической анемии длительная безрецидивная выживаемость после аллогенной миелотрансплантации достоверно выше. Частота вторичных гематологических (острые лейкозы, неходжкинские лимфомы, миелодиспластические синдромы) и солидных опухолей (раки различной локализации) после миелотрансплантации и иммуносупрессивной терапии существенно не различается и составляет 5–7%.

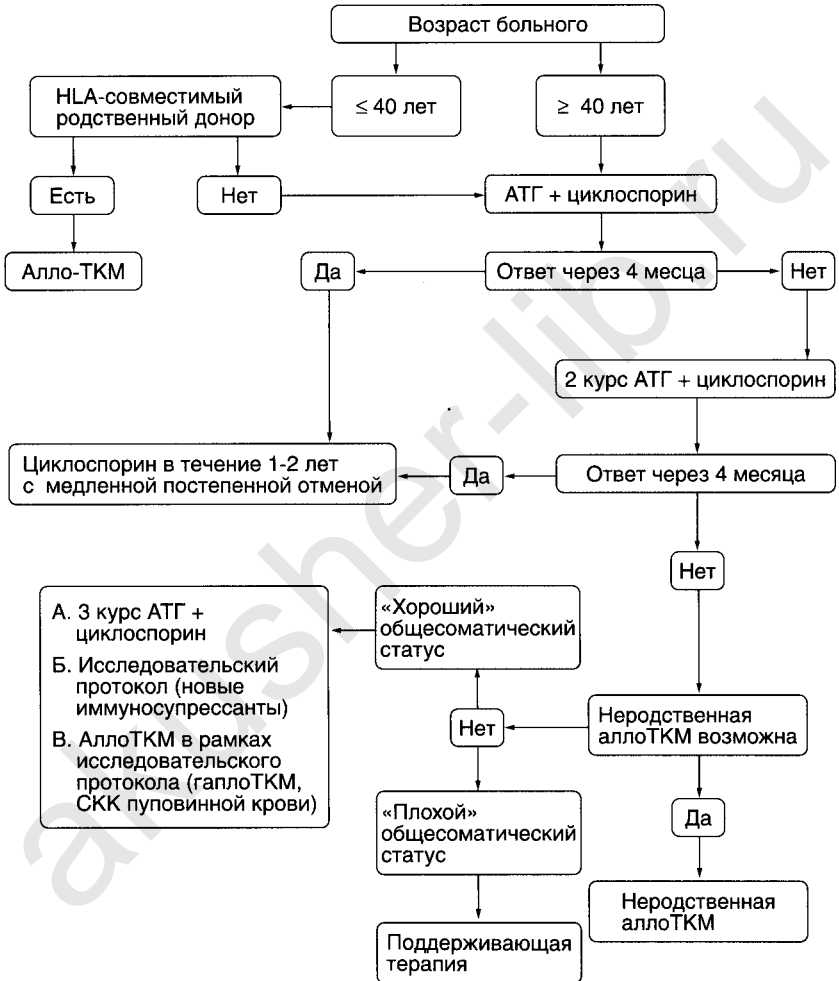
*Высокие дозы метилпреднизолона* (10–20 мг/кг/сут внутривенно в течение 5 дней) также используют для лечения больных апластической анемией в комбинации АТГ.

Современные алгоритмы лечения апластической анемии представлены на рисунках 8.3 и 8.4.

Проводимые исследования иммуносупрессивной терапии с использованием высоких доз циклофосфана (200 мг/кг) без



**А Н Е М И И**



**Рис. 8.3. Алгоритм лечения тяжелой апластической анемии.**

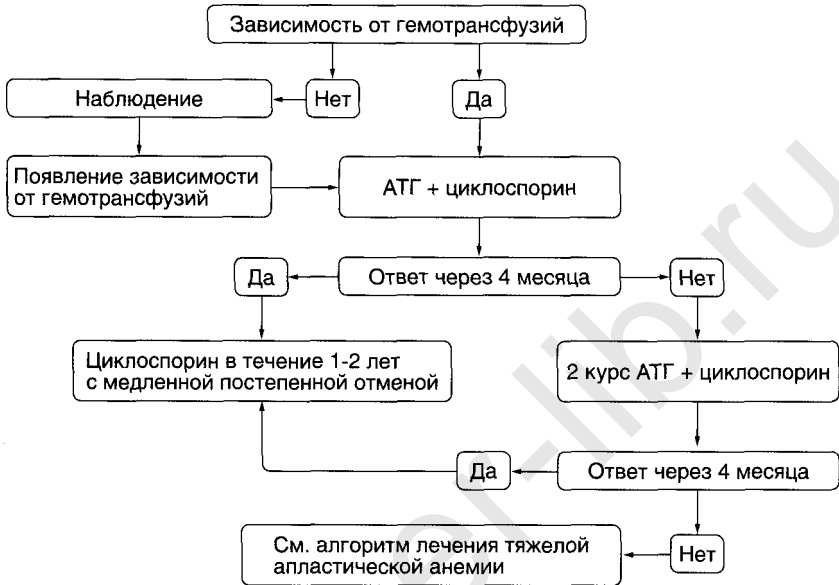


Рис. 8.4. Алгоритм лечения апластической анемии средней тяжести.

миелотрансплантации не выявили преимуществ перед стандартной терапией АТГ и сандиммуном.

В настоящее время проводятся исследования по использованию моноклональных антител (алемтузумаб, даклизумаб) у больных с рецидивами рефрактерной апластической анемией. Отдаленные результаты этого лечения нуждаются в дальнейшем изучении.

Терапия сопровождения при проведении иммуносупрессивной терапии включает:

- *гемокомпонентную терапию*, которая не является патогенетическим методом лечения больных апластической анемией, однако необходима для поддержания показате-

лей крови на уровне, при котором уменьшается вероятность развития тяжелых нарушений функции внутренних органов и геморрагических осложнений. *Трансфузии эритроконцентра* показаны у пациентов, которым не планируется миелотрансплантация, при снижении гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрита ниже 30%, а у лиц пожилого возраста и при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы – при уровне гемоглобина менее 90 г/л. Для уменьшения аллоиммунизации предпочтительнее переливать отмытые эритроциты. Если пациенту регулярно осуществляются трансфузии эритроцитов, необходимо принимать во внимание возможность развития перегрузки железом. Кроме того, увеличение количества перелитых доз эритроцитов способствует возрастанию частоты посттрансфузионных реакций. В то же время продолжительность жизни больных апластической анемией, которым проводятся регулярные трансфузии эритроцитов, достоверно выше, чем при отсутствии или нерегулярной гемотрансфузионной терапии. *Трансфузии тромбоконцентра* показаны при уровне тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  и наличии признаков кровотечения (мелена, гематурия, кровохарканье) или кровоизлиянии в жизненно важные органы и сетчатку глаза. Серьезные кровотечения развиваются достаточно редко, если число тромбоцитов в периферической крови превышает  $20 \times 10^9/\text{л}$ . Спонтанные кровотечения могут не возникать и при значительно более низком количестве тромбоцитов. Однако при количестве тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  необходимы профилактические трансфузии тромбоконцентра. Сопутствующие инфекционные осложнения, кровотечения, а также некоторые лекарственные препараты (амфотерицин В, антибиотики) могут в значительной степени уменьшать прирост тромбоцитов и нарушать их функцию. Частота и выраженность аллоиммунизации, сопровождающейся развитием рефрактерности к повторным переливаниям тромбоконцентра,

нарастают при многократных трансфузиях. Для снижения аллоиммунизации и рефрактерности к донорским тромбоцитам применяются лейкоцитарные фильтры, а также подбор доноров по системе HLA.

Несмотря на гранулоцитопению, переливания гранулоцитарной массы при апластической анемии не показаны. Это обусловлено как неэффективностью данной процедуры (после трансфузии гранулоциты находятся в циркуляции не более 6 часов), так и высокой вероятностью развития тяжелых посттрансфузионных осложнений (в том числе фебрильной лихорадки) и аллосенсибилизации;

– *профилактику и лечение инфекционных осложнений.* В целях профилактики инфекции пациенты должны быть размещены в помещениях (боксах) имеющих системы очистки воздуха и воды; ограничивается их посещение родственниками; для питания используются абактериальные и низкобактериальные диеты, пища подвергается дополнительной термической обработке; в целях частичной деконтаминации кишечника применяются не абсорбируемые антибиотики. Риск развития инфекционных осложнений при апластической анемии коррелирует с уровнем гранулоцитов и продолжительностью нейтропении. В связи с этим выделяют группы пациентов с высоким (гранулоциты менее  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ), умеренным (гранулоциты от  $0,2 \times 10^9/\text{л}$  до  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и низким (гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) риском.

Больные с низким риском возникновения инфекционных осложнений не нуждаются в специальном режиме и терапии. При умеренном и высоком риске инфекции пациенты должны переводиться в асептические палаты, где им проводится обработка кожи и полости рта дезинфицирующими растворами, деконтаминация кишечника (неабсорбируемые антибиотики и противогрибковые препараты per os). Продукты должны подвергаться термической обработке, все парентеральные препараты вводятся внутривенно. При воз-

никновении лихорадки у больного апластической анемией и агранулоцитозом (гранулоцитов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) показан экстренный поиск очага инфекции и верификация инфекционного агента. Проводится тщательное физикальное исследование (в том числе исследование прямой кишки), рентгенография грудной клетки и придаточных околоносовых пазух, посев биологических сред (крови, мочи, кала, мокроты) с определением микрофлоры и чувствительности к антибактериальной терапии.

Необходимо подчеркнуть, что типичные клинические признаки гнойно-воспалительных изменений в очаге локализованной инфекции у больных с агранулоцитозом могут отсутствовать. Появление фебрильной нейтропении является показанием к проведению эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра. Стандартной является комбинация аминогликозидов и цефалоспоринов III–IV поколения или монотерапия карбапенемами (тиенам, меронем). При появлении грибковой инфекции (чаще всего вызванной грибами родов *Candida* и *Aspergillus*) назначаются противогрибковые препараты (амфотерицин В, вориконазол, каспифунгин).

*Из других методов лечения* больных апластической анемией следует отметить применение *колониестимулирующих* (КСФ) факторов (гранулоцитарный, гранулоцитарно-макрофагальный), которые могут назначаться для ускорения восстановления нейтропоза у пациентов с уровнем нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  при проведении иммуносупрессивной терапии или аллогенной миелотрансплантации; андрогенных стероидов (тестостерон, оксиметалон, даназол), однако ввиду своей низкой эффективности применяются редко и как правило в сочетании с иммуносупрессивной терапией и в качестве терапии 2-й линии. Гематологический ответ может быть получен у 35–60% пациентов через 6 мес. применения андрогенов.

### ***Оценка эффективности лечения и прогноз***

– *полная ремиссия*: гемоглобин более 100 г/л, нейтрофилы более  $1,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты более  $100 \times 10^9$ /л; больные не нуждаются в гемотрансфузиях.

– *частичная ремиссия*: гемоглобин более 80 г/л, нейтрофилы более  $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты более  $20 \times 10^9$ /л; больные не нуждаются в гемотрансфузиях.

– *клинико-гематологическое улучшение*: улучшение гематологических показателей и уменьшение потребности в заместительной гемотрансфузионной терапии более чем на 2 месяца.

– *отсутствие эффекта*: отсутствие улучшения гематологических показателей и сохранение зависимости от гемотрансфузионной терапии.

Наиболее важным прогностическим фактором при апластической анемии является степень ее тяжести. Установлено, что пациенты с апластической анемией тяжелой и очень тяжелой степени имеют более неблагоприятный прогноз. Также неблагоприятным прогностическим фактором является отсутствие эффекта на стандартную иммуносупрессивную терапию в течение 3 месяцев. Этиология, возраст больного и выраженность анемического синдрома не влияют на исход заболевания. Существенное влияние на улучшение прогноза у больных апластической анемией оказало внедрение современных методов лечения (аллогенная миелотрансплантация и иммуносупрессивная терапия).

### ***Врожденные формы апластической анемии***

При наличии гематологических нарушений, характерных для апластической анемии, выявляющихся с рождения, в сочетании с семейным анамнезом, диагностируется врожденная

апластическая анемия. Выделяются три варианта заболевания: анемия Фанкони, врожденный дискератоз, синдром Швахмана – Даймонда.

**Анемия Фанкони.** Впервые описана швейцарским педиатром G. Fanconi, в первой четверти XX века под названием «familial perniciosis-like anemia». Это врожденное заболевание было выявлено у трех братьев, характеризовалось панцитопенией периферической крови, гипоплазией костного мозга, множественными врожденными аномалиями (пороки развития рук, почек, нарушения пигментации) и у всех пациентов завершилось летальным исходом. Анемия Фанкони обычно диагностируется у детей в возрасте 5–12 лет, однако может манифестировать практически с момента рождения, а в редких случаях обнаруживается у лиц старше 30 лет. Выделяют два основных типа заболевания. *Первый тип (классический тип Фанкони)* характеризуется наличием грубых пороков развития скелета и внутренних органов (аномалии почек, мочеточников, половых органов, пороки сердца). *Второй тип* проявляется малыми аномалиями развития скелета, участками гиперпигментации кожи, задержкой роста больных (рисунок 8.5).



Рис. 8.5. Гиперпигментация кожи стоп, аномалии развития костной системы (анемия Фанкони).

Основное значение в патогенезе имеют множественные хромосомные aberrации, поэтому у больных этим видом анемии резко повышен риск развития онкогематологических заболеваний и солидных опухолей.

В анализе крови выявляются анемия (нормоцитарная, реже макроцитарная), лейко- и нейтропения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения. На момент диагностики заболевания количество миелокариоцитов в миелограмме обычно нормальное (за счет увеличения содержания клеток эритроидного ряда), повышено число тучных клеток. По мере прогрессирования нарастает гипоплазия кроветворения. Типично значительное увеличение гемоглобина F. У половины больных в моче отмечается повышение уровня аминокислот, особенно пролина.

Клинические проявления характеризуются геморрагическим синдромом и рецидивирующими инфекциями, причем выраженность этих осложнений коррелирует со степенью тромбоцитопении и нейтропении. Прогноз зависит от типа заболевания (значительно хуже при классическом типе).

Для лечения используются андрогены и глюкокортикостероиды, при тяжелой апластической анемии — трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток и иммуносупрессивная терапия. Результаты лечения аналогичны таковым при приобретенной апластической анемии.

**Врожденный дискератоз.** Синдром чаще выявляется у лиц мужского пола, характеризуется ретикулиновой гиперпигментацией, дистрофией ногтевых пластинок и лейкоплакией (рисунок 8.6). Характерны врожденные аномалии скелета и других органов и систем, как при анемии Фанкони. У половины пациентов развивается апластическая анемия. Основные клинические проявления обычно характеризуются геморрагическим синдромом по петехиально-пятнистому типу, который развивается уже в раннем неонатальном периоде и обусловлен глубокой тромбоцитопенией, вследствие резкого





Рис. 8.6. Дистрофия ногтевых пластинок (врожденный дискератоз).

снижения или полного отсутствия мегакариоцитов в костном мозге.

Лечение разработано плохо. Обычно используются глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в комбинации с андрогенами, однако получить ремиссию удастся редко. Значение аллогенной миелотрансплантации не установлено.

**Синдром Швахмана — Даймонда.** Крайне редкое заболевание, для которого характерны панцитопения в периферической крови и гипоплазия костного мозга в сочетании с резкими нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы. У 50% больных развиваются заболевания системы крови (у 25% — апластическая анемия, у 25% — онкогематологические заболевания). Используются стандартные методы лечения апластической анемии и гемобластозов.

**Парциальная красноклеточная аплазия.** Парциальная красноклеточная аплазия характеризуется изолированной эритроидной гипоплазией при качественной и количественной сохранности других ростков кроветворения. Заболевание может

быть врожденным и приобретенным, протекать в острой и хронической форме.

**Приобретенная эритроидная гипоплазия.** При наследственном микросфероцитозе, серповидно-клеточной анемии и других хронических гемолитических анемиях возможно развитие так называемого апластического криза, который характеризуется резким снижением уровня гемоглобина, исчезновением ретикулоцитов из периферической крови и клеток-предшественниц эритроидного ряда из костного мозга.

Апластический криз чаще возникает у детей 1–4 лет и часто ассоциируется с инфекциями, особенно часто – с парвовирусом В19. Криз, как правило, полностью купируется самостоятельно в течение 3–4 недель с полным восстановлением гемопоэза.

У взрослых нарушения эритропоэза могут наблюдаться при вирусном гепатите, ряде других инфекционных заболеваний, после применения некоторых лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, фенобарбитал, колхицин, гепарин, азатиоприн, изониазид, сульфаниламиды и др.). В подавляющем большинстве случаев прекращение приема препарата приводит к полному восстановлению эритропоэза.

Хроническая парциальная красноклеточная аплазия развивается преимущественно у взрослых. Эта форма заболевания встречается крайне редко. Хроническая парциальная красноклеточная аплазия в 3–4 раза чаще развивается у женщин в возрасте 50–70 лет, ассоциируется с множественными иммунными нарушениями, лимфопролиферативными и другими онкологическими заболеваниями.

Анемия обычно нормоцитарная или умеренно макроцитарная, количество ретикулоцитов снижено. В редких случаях отмечается умеренная лейкопения и тромбоцитопения. Костный мозг клеточный, без признаков нарушения грануло- и тромбоцитопоэза.

Лечение должно быть направлено на поиск и устранение возможного этиологического фактора, включая лекарственные препараты и сопутствующие новообразования. В связи с признаками иммунной дисфункции, стандартными методами лечения являются глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты (цитостатики, АТГ), реже используется спленэктомия.

В среднем половина пациентов отвечает на монотерапию преднизолоном, еще у 25% эффективна его комбинация с цитостатиками. Могут использоваться также циклоспорин и внутривенное введение иммуноглобулина. У 25–30% больных отмечаются рецидивы, реже – первичная рефрактерность к лечению. Летальные исходы встречаются нечасто и связаны обычно либо с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, либо с инфекционными осложнениями, которые развиваются на фоне цитостатической терапии.

**Врожденная эритроидная гипоплазия (синдром Даймонда — Блэкфана).** Впервые описана Даймондом и Блэкфаном в 1938 году. Заболевание характеризуется медленно прогрессирующей анемией средней и тяжелой степени, которая манифестирует уже в раннем детском возрасте, характеризуется абсолютной ретикулоцитопенией и практически полным отсутствием клеток эритроидного ряда в костном мозге при сохранности гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Патогенез заболевания изучен недостаточно. Наиболее вероятно, что вследствие генетически детерминированной иммунной дисфункции происходит торможение пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников аутореактивными лимфоцитами; нельзя исключить и врожденный дефект стволовых кроветворных клеток.

Ведущим симптомом является анемия, которая выявляется уже в течение первого года жизни. У 40% больных имеется гепато- или спленомегалия. Характерна задержка роста и полового созревания, могут наблюдаться остеопороз и портальная гипертензия. При лабораторном исследовании обыч-

но наблюдается нормоцитарная, нормохромная анемия тяжелой степени, ретикулоцитопения. Количество лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, в пределах нормы. В костном мозге выявляется резкое сужение эритроидного роста. Заболевание обычно характеризуется прогрессирующим течением, однако у 25% больных наблюдаются спонтанные ремиссии продолжительностью от 1 до 10–15 лет.

В лечении наиболее часто используется монотерапия преднизолоном, которая оказывает эффект более чем у половины пациентов, а в 25% случаев приводит к длительным ремиссиям. При отсутствии эффекта и при развитии симптомов гиперспленизма может быть эффективна спленэктомия. При прогрессирующем течении и наличии HLA-совместимого донора показана аллогенная миелотрансплантация.

## **Резюме**

1. Апластические анемии — группа гематологических заболеваний, общим морфологическим признаком которых является панцитопения в периферической крови и аплазия или глубокая гипоплазия миелоидной ткани.
2. Диагностика:
  - анемический, геморрагический синдром, инфекционные осложнения при отсутствии увеличения лимфатических узлов и селезенки;
  - анализ периферической крови — панцитопения и ретикулоцитопения;
  - миелограмма — снижение количества миелокариоцитов, сужение всех ростков гемопоэза;
  - трепанобиопсия — снижение клеточности при наличии менее 30% кроветворных клеток.

### 3. Принципы лечения:

- трансплантация аллогенных стволовых кроветворных клеток;
- иммуносупрессивная терапия (антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А);
- вспомогательные методы (гемокомпонентная терапия, профилактика и лечение инфекционных осложнений).

# Глава IX.

## *Острая постгеморрагическая анемия*

Острая постгеморрагическая анемия развивается при быстрой потере значительного количества крови в результате наружного или внутреннего кровотечения и может возникнуть при большом количестве заболеваний. При повторных незначительных кровотечениях анемия появляется только после истощения запасов эндогенного железа (см. раздел «Железодефицитные анемии»). Выраженная кровопотеря в течение короткого промежутка времени приводит к развитию анемии, несмотря на достаточное количество железа в организме.

### *Патогенез*

Кровопотеря приводит к включению физиологических механизмов, которые направлены на восстановление объема

циркулирующей крови и включают спазм периферических сосудов и аутогемодилюцию, обусловленную поступлением внутриклеточной жидкости в интерстиций, а затем в сосудистое русло. В результате объем циркулирующей плазмы после незначительной кровопотери восстанавливается через 1–2 суток. При потере более 30% объема крови поступление интерстициальной жидкости не может полностью компенсировать объем циркулирующей плазмы.

После восстановления объема плазмы в результате связанного с кровопотерей уменьшения уровня эритроцитов и гемоглобина развивается анемия. Это приводит к повышению секреции эритропоэтина, стимулирующего пролиферацию эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге. Гиперплазия эритроидного ростка по данным миелограммы отмечается через 3–5 дней после кровотечения. Продукция эритроцитов при острой постгеморрагической анемии может увеличиваться не более чем в 3 раза (при хронической гемолитической анемии – в 5–6 раз). Это обусловлено тем, что при мобилизации железа, необходимого для эритропоэза, при гемолитических анемиях происходит из разрушенных эритроцитов, а при постгеморрагической анемии – из менее доступного пула железа запасов (ферритина и гемосидерина).

### ***Клиническая картина***

Выраженность клинической симптоматики при острой геморрагической анемии зависит прежде всего от скорости и объема кровотечения. Меньшее значение имеют другие факторы (наличие и характер сопутствующих заболеваний, состояние сердечно-сосудистой системы, возраст, состояние питания и эмоциональный статус пациента).

Клинические проявления, развивающиеся у больного после однократного непродолжительного кровотечения, могут быть разделены на две фазы. Во время первой фазы, продолжающейся 2–3 дня, преобладают признаки гиповолемии; анемия отсутствует или выражена незначительно. После восстановления объема крови развивается вторая фаза, которая характеризуется анемией и активной регенерацией эритроцитов. При длительных или рецидивирующих кровотечениях эти фазы выявить не удастся, поскольку признаки гиповолемии и анемии могут существовать одновременно или чередоваться в зависимости от ритма кровопотери.

У большинства молодых здоровых людей быстрая потеря 500–1000 мл крови (10–20% объема крови) не сопровождается выраженной симптоматикой. В то же время у 5% пациентов (чаще у ипохондриков, при склонности к депрессии), развиваются клинические проявления, включающие общую слабость, потливость, тошноту, тахикардию, снижение артериального давления, синкопальные состояния.

Потеря 1000–1500 мл крови (20–30% объема) у здоровых молодых лиц, находящихся в положении лежа, также может протекать почти бессимптомно, однако нередко возникают головокружения, снижение артериального давления. При незначительной физической нагрузке возникает выраженная тахикардия.

При кровопотере в количестве 1500–2000 мл (30–40% объема) у всех пациентов появляются одышка, головокружение, потливость, снижение артериального давления, сердечного выброса и центрального венозного давления. Пульс частый, малого наполнения, значительно реже возникает брадикардия.

В результате централизации кровообращения уменьшается кровоток в почках, коже, мышцах, желудочно-кишечном тракте, что сопровождается бледностью, появлением холодного липкого пота, уменьшением диуреза.



Быстрая потеря более 2000–2500 мл крови (40–50% объема) приводит к шоку, который может стать необратимым и привести к летальному исходу. После восстановления нормального объема циркулирующей крови в клинической картине наблюдаются проявления анемического синдрома.

### *Лабораторные данные*

Непосредственно после кровотечения происходит пропорциональное уменьшение объема плазмы и эритроцитов. Снижение уровня гемоглобина и эритроцитов регистрируется только через 2–3 дня, после нормализации или увеличения объема циркулирующей плазмы. В связи с поступлением в кровь интерстициальной жидкости анемия носит нормохромный нормоцитарный характер.

Через 3–5 дней после кровотечения развивается ретикулоцитоз, который обусловлен регенерацией эритроцитов и достигает максимальной выраженности на 6-й–10-й день. Уровень ретикулоцитов коррелирует с объемом кровопотери, но редко превышает 100–150%. Другими признаками регенерации эритроцитов являются полихромазия и макроцитоз с увеличением MCV. Сочетание увеличенного MCV и ретикулоцитоза может приводить к ошибочному диагнозу гемолитической анемии.

Непосредственно после кровотечения возможно умеренное снижение количества тромбоцитов в связи с их потреблением в процессе тромбообразования, однако уже через несколько часов развивается тромбоцитоз, иногда значительный (до  $600\text{--}700 \times 10^9/\text{л}$  и выше). Максимальный уровень лейкоцитов регистрируется через 3–5 часов после кровотечения. Обычно количество лейкоцитов колеблется в пределах  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ , но может достигать  $30\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$ .

## *Диагноз*

Кровотечение диагностируется прежде на основании анамнеза и клинических данных. Степень анемии не является показателем количества потерянной крови, так как снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита развиваются позднее. Из инструментальных данных помощь может оказать лишь определение объема циркулирующих эритроцитов радиологическими методами. В этой связи диагностика внутреннего кровотечения часто сложна и основывается на косвенных признаках (тахикардия, снижение артериального давления и др.), которые по возможности дополняются инструментальными данными (фиброгастроскопия при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и т.д.).

## *Лечение*

Начальным этапом лечения острой постгеморрагической анемии является остановка кровотечения и восстановление объема циркулирующей крови (противошоковые мероприятия). В соответствии с современными воззрениями показания к трансфузии цельной крови при остром кровотечении практически отсутствуют (она используется только при продолжающемся кровотечении со значительной кровопотерей при отсутствии эритроцитсодержащих компонентов крови). Это обусловлено повышенным риском посттрансфузионных реакций и аллоиммунизации.

Основа инфузионно-трансфузионной терапии при острой кровопотере — кровезаменители (кристаллоидные и коллоид-

ные растворы), которые показаны при уменьшении объема циркулирующей крови более чем на 20–25%.

Трансфузии эритроцитарной массы необходимы больным, у которых имеются клинические признаки гипоксии (одышка, тахикардия, неустойчивость гемодинамики, у пожилых пациентов – при приступах стенокардии, транзиторных ишемических атаках) и уровень гемоглобина ниже 70 г/л.

При планировании хирургических вмешательств необходимо учитывать, что послеоперационная летальность не отличается от среднестатистической при уровне гемоглобина выше 80–100 г/л, а при более глубокой анемии значительно возрастает. В этой связи в настоящее время рекомендовано проведение предоперационной подготовки при уровне гемоглобина не ниже 80 г/л.

Больные острой постгеморрагической анемией в большинстве случаев не нуждаются в специальном лечении у гематолога. При адекватных запасах железа в организме костный мозг способен компенсировать самостоятельно потерю эритроцитов, причем препараты железа, витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота не ускоряют темпы регенерации.

Уровень эритроцитов нормализуется в среднем через 4–6 недель, гемоглобина – через 8 недель после остановки кровотечения. Сохраняющийся на протяжении длительного времени ретикулоцитоз свидетельствует о продолжающемся кровотечении. Количество лейкоцитов приходит к норме через 3–4 дня. Персистирующий лейкоцитоз наблюдается при сохраняющемся кровотечении или развитии инфекционных осложнений.

## *Резюме*

1. Острая постгеморрагическая анемия развивается при быстрой потере значительного количества крови.

2. Патогенез связан с реакцией периферических сосудов, последующей аутогемодилюцией вследствие поступления внутриклеточной жидкости в интерстиций, а затем в сосудистой русло.

3. Диагноз острой постгеморрагической анемии устанавливается на основании анамнеза, клинических и инструментальных данных позволяющих выявить источник кровотечения.

4. Лечение направлено на остановку кровотечения, восстановление объема циркулирующей крови (кровезаменители, компоненты крови), а при необходимости назначение препаратов железа и стимуляторов гемопоэза.

## Глава X.

### *Анемии при заболеваниях почек, печени, эндокринной системы и при беременности*

Анемии, развивающиеся при болезнях внутренних органов, не всегда полностью укладываются в рамки анемии хронических заболеваний. Особенно часто полипатогенетические анемии, которые нуждаются в своевременной диагностике и адекватном лечении, возникают при заболеваниях почек, печени и эндокринной системы.

#### *Анемии при заболеваниях почек*

Анемия может выявляться у больных острым гломеруло-нефритом и интерстициальным нефритом, но чаще всего раз-

вивается при хронических заболеваниях почек, особенно в терминальной фазе и обычно при потере 20–50% нормальной функции почек ( клубочковая фильтрация <60 мл/мин). Так, у больных, находящихся на программном гемодиализе, частота анемии превышает 95%. Развитие анемии у больных с хроническими заболеваниями почек приводит к снижению качества жизни пациентов, развитию когнитивных и сексуальных расстройств.

Патогенез анемии при хронических заболеваниях почек включает три основных фактора:

- снижение секреции эритропоэтина;
- депрессию кроветворения в результате воздействия уремических токсинов;
- уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (геолиз).

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является конечной стадией многих заболеваний почек, прежде всего хронического гломерулонефрита, амилоидоза, пиелонефрита. Анемия при ХПН протекает со снижением массы крови за счет уменьшения абсолютного количества эритроцитов. Последнее обусловлено снижением продукции клеток эритроидного ряда в связи с уменьшением секреции почками эритропоэтина.

*Секреция эритропоэтина* обычно уменьшается параллельно со снижением экскреторной функции почек и играет главную роль в развитии анемии. Об этом свидетельствуют и положительные результаты лечения анемии при хронической почечной недостаточности препаратами эритропоэтина. Установлено также, что некоторые уремические токсины (спермин, паратириин, рибонуклеаза, ряд сывороточных липопротеинов) нарушают пролиферацию клеток эритроидного ряда и синтез гема. Значительное уменьшение продолжительности жизни эритроцитов наблюдается у 20% пациентов.

В развитии анемии при хронических заболеваниях почек, кроме того, имеют значение:

— дефицит железа, связанный с кровопотерей (гемодиализ, флеботомия, потеря из желудочно-кишечного тракта на фоне тромбоцитопении);

— дефицит фолатов, который обусловлен пищевым дефицитом, нарушением абсорбции и метаболизма.

Клинические симптомы анемии при заболеваниях почек не имеют специфических особенностей: больные предъявляют жалобы на общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, тахикардию.

На развитие анемии и ее тяжесть, влияет преимущественно не характер заболевания, а степень нарушения функции почек: при клиренсе креатинина более 40 мл/мин анемия обычно отсутствует, при прогрессирующем уменьшении клиренса от 40 до 2 мл/мин наблюдается параллельное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Анемия развивается медленно, поэтому пациенты обычно адаптируются к гипоксии и хорошо переносят даже тяжелую анемию.

При исследовании *периферической крови* у большинства пациентов выявляется нормохромная нормоцитарная анемия с нормальным количеством ретикулоцитов (при гемолизе отмечается ретикулоцитоз, дефиците фолатов — гиперхромия и макроцитоз, дефиците железа — гипохромия и микроцитоз). Количество лейкоцитов в пределах нормы либо незначительно повышено за счет нейтрофилов. Уровень тромбоцитов в норме или несколько повышен, однако часто отмечаются нарушения их функции, что обуславливает характерные для терминальной почечной недостаточности нарушения гемостаза.

При просмотре мазка периферической крови обнаруживаются нарушения морфологии эритроцитов (акантоциты, шизоциты, эхиноциты). Уровень сывороточного железа чаще всего в пределах нормы, однако может быть снижен (снижение абсорбции из желудочно-кишечного тракта, кровопотеря).

Миелограмма обычно не изменена; а при гемолизе выявляется раздражение эритроидного ростка, при дефиците фолатов — мегалобластоидность.

Лечение анемии должно быть, прежде всего, направлено на разрешение или компенсацию ХПН путем гемодиализа.

Несмотря на способность эффективно контролировать большинство симптомов и проявлений ХПН, гемодиализ не увеличивает секрецию эритропоэтина. После 1–10 месяцев проведения гемодиализа наблюдается уменьшение степени выраженности анемии, что обусловлено увеличением продукции эритроцитов, несмотря на сохранение прежнего уровня эритропоэтина. Наилучших результатов позволяет добиться совместное применение гемодиализа и человеческого рекомбинантного эритропоэтина. Показанием для эритропоэтина является уровень гемоглобина  $< 110$  г/л. При этом необходимо до его назначения определить и откорректировать уровень сывороточного железа. Оптимальным способом введения препаратов железа является парентеральный путь. Трансплантация почки позволяет купировать проявления анемии, поскольку присходит полное восстановление как эндокринной, так и экскреторной функции почки.

После трансплантации почки коррекция анемического синдрома обычно происходит в течение 8–10 недель, когда пересаженная почка начинает секретировать эритропоэтин, при этом отмечается два пика секреции:

- ранний, при котором происходит увеличение уровня сывороточного эритропоэтина в 7–9 раз с нормализацией в течение 7 дней;
- поздний, при котором начиная с 8-го дня, происходит более умеренное повышение его секреции, сопровождающееся ретикулоцитозом и постепенным увеличением уровня гемоглобина.

При лечении эритропоэтином у пациентов может развиваться резистентность, которая выявляется у 2–3% больных и может быть обусловлена:



- дефицитом железа;
- нарушениями при проведении гемодиализа;
- дефицитом фолатов;
- кровопотерей;
- гиперпаратиреозом;
- появлением ингибиторов цитокинов (при инфекции, воспалении, опухолях);
- гемоглобинопатиями
- применением препаратов группы ингибиторов АПФ.

Кроме того, для лечения анемии используются андрогены, фолиевая кислота.

В необходимых случаях проводятся трансфузии эритроцитарных компонентов крови, показания к которым определяются выраженностью клинических симптомов анемии (тахикардия, тахипноэ и др.).

### ***Анемии при заболеваниях печени***

Анемии часто возникают при диффузных заболеваниях печени (циррозе, алкогольной болезни печени, хроническом гепатите, реже – остром гепатите).

Основной причиной развития анемии является снижение продолжительности жизни эритроцитов, меньшее значение имеют дефицит фолиевой кислоты (при алкоголизме) и повторные кровотечения из варикозно расширенных вен (в далеко зашедших стадиях цирроза печени).

Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов обусловлено преимущественно внутриклеточным гемолизом, однако играют роль и другие факторы, в частности, повышенная деструкция клеток в селезенке и нарушения метаболизма эритроцитов.

Значение повышенного разрушения эритроцитов в селезенке при хронических заболеваниях печени подтверждает-

ся клиническими и лабораторными данными: частота и выраженность анемии нарастает по мере увеличения выраженности спленомегалии.

У больных хроническими гепатитами и циррозами печени выявляются нарушения метаболизма эритроцитов (снижение активности пентозофосфатного шунта в связи с дефицитом НАДФ), которые приводят к уменьшению устойчивости клеток к оксидантным воздействиям и снижению продолжительности их жизни. У 30–50% больных обнаруживаются ассоциированные с хроническими заболеваниями печени нарушения соотношения фосфолипидов в мембране эритроцитов, что также способствует уменьшению длительности жизни клеток.

При развернутой картине поражения печени снижение уровня гемоглобина и эритроцитов выявляется в среднем у 75% пациентов. Необходимо учитывать, что у 20% больных имеется гемодилюция, обусловленная увеличением объема циркулирующей крови, поэтому снижение объема циркулирующих эритроцитов выявляется существенно реже, у 40–50% пациентов.

В большинстве случаев при хронических заболеваниях печени анемия выражена умеренно. Снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л наблюдается обычно при наличии осложнений (нарастание гемолиза при остром алкогольном гепатите на фоне имеющегося хронического поражения печени, кровотечение).

Обычно анемия носит нормохромный нормоцитарный характер. Макроцитоз развивается при дефиците фолиевой кислоты или при повышенной регенерации эритроцитов. При просмотре мазка периферической крови выявляются анизоцитоз, акантоцитоз, нередко – мишеневидные эритроциты.

При хронических заболеваниях печени часто отмечается умеренное увеличение количества ретикулоцитов. Значительный ретикулоцитоз (более 100–150‰) свидетельствует о возможных осложнениях (кровотечение, выраженный гемолиз). Прием алкоголя сопровождается снижением уровня ретикуло-

цитов, на фоне абстиненции наблюдается ретикулоцитоз, максимально выраженный через 6–7 дней.

У 50% больных циррозом печени имеется тромбоцитопения, однако снижение уровня тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречается редко. В ряде случаев отмечается нарушение функции тромбоцитов. Количество лейкоцитов варьибельно. При выраженной спленомегалии, ассоциированной с циррозом печени, может выявляться панцитопения.

При исследовании костного мозга отмечается нормальное, реже умеренно сниженное количество миелокариоцитов, часто выявляется гиперплазия эритроидного ростка, коррелирующая с выраженностью гемолиза.

Клиническая картина и принципы лечения анемии у больных с хроническими заболеваниями печени не имеют характерных особенностей. Следует помнить, что при остром вирусном гепатите, чаще у молодых мужчин, может развиваться апластическая анемия.

### ***Анемии при эндокринных заболеваниях***

Анемия часто наблюдается при нарушениях функции щитовидной железы, надпочечников, половых желез, парашитовидной железы и гипопитуитаризме. В большинстве случаев анемия выражена незначительно или умеренно и не имеет характерной клинической картины. В то же время в связи с постепенным началом большинства эндокринных заболеваний именно анемия может быть первым симптомом, который привлекает внимание врачей и является основанием для проведения обследования.

**Гипотиреоз** сопровождается анемией у 30–60% пациентов. Интересно, что анемия более характерна для мужчин, хотя гипотиреоз значительно чаще встречается у женщин. При гипо-

тиреозе возможно развитие всех морфологических вариантов анемии: нормоцитарной, микроцитарной и макроцитарной.

Обычно отмечается нормоцитарная анемия, обусловленная снижением синтеза эритропоэтина. Микроцитарная анемия связана с уменьшением уровня железа, что может быть связано как с микседемой, так и с меноррагиями. Макроцитарная анемия развивается при дефиците витамина В<sub>12</sub> (характерно для аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз) или фолатов (недостаток в пище).

Во всех случаях при гипотиреозе анемия выражена умеренно и коррелирует с длительностью заболевания.

Коррекция нарушений включает лечение гипотиреоза; в необходимых случаях назначаются препараты железа, витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота.

**Гипертиреоз** ассоциируется с анемией у 10–20% пациентов. Чаще анемия развивается при тяжелом и длительном течении заболевания и носит нормоцитарный, реже микроцитарный характер. Возможно незначительное повышение уровня гемоглобина А<sub>2</sub> (выраженное значительно меньше, чем при β-талассемии). Анемия у больных с гипертиреозом купируется при успешном лечении основного заболевания и не требует самостоятельной терапии.

**Хроническая надпочечниковая недостаточность** сопровождается нормоцитарной, реже макроцитарной анемией у 20% больных. Необходимо учитывать, что при хронической недостаточности коры надпочечников любого генеза может развиваться дегидратация, которая влияет на показатели гемограммы. Основой лечения является регидратация с восполнением нормального объема плазмы.

**Гипогонадизм.** Уровень эритропоэтина в моче у мужчин в три раза выше, чем у женщин. У мужчин со сниженной функцией половых желез или после кастрации концентрация гемоглобина и эритроцитов снижается до нормальных для женщин значений. Стимулирующий эффект андрогенов на эритропоэз

реализуется путем повышения синтеза эритропоэтина в почках и подтверждается: а) нормализацией уровня гемоглобина и эритроцитов после назначения андрогенов у кастрированных мужчин; б) повышением концентрации гемоглобина и эритроцитов у нормальных мужчин после назначения андрогенов.

**Гиперпаратиреоз** приводит к развитию анемии не более чем у 5% больных. Анемия выражена незначительно, носит нормохромный нормоцитарный характер и не сопровождается ретикулоцитозом, лейкопенией и тромбоцитопенией. Возможными причинами анемии являются угнетающее действие паратгормона на эритроидные клетки-предшественницы в костном мозге и миелофиброз. При хронических заболеваниях почек, сопровождающихся вторичным гиперпаратиреозом, причину анемического синдрома установить сложно. Значение гиперпаратиреоза в генезе анемии у этих пациентов доказывается повышением уровня гемоглобина и эритроцитов после лечение витамином D<sub>3</sub>.

**Гипопитуитаризм** сопровождается развитием умеренно выраженной и непрогрессирующей нормохромной нормоцитарной анемии более чем у половины больных. Причиной анемического синдрома является дефицит гормонов щитовидной железы, надпочечников, а также андрогенов. При необходимости лечения следует учитывать, что в связи с недостаточностью многих гормонов более эффективно назначение нескольких препаратов (тироксин, препараты надпочечников, андрогены).

### ***Анемия при беременности***

Анемия у беременных наиболее частый вид анемии у женщин детородного возраста. Это обусловлено прежде всего тем,

что во время беременности организм матери расходует на развитие плода около 1 г железа (при этом нужно учесть, что весь запас железа в организме взрослой женщины не более 3 г). Следует также учитывать и то, что развитие анемии может приводить к неблагоприятным последствиям не только у матери но и плода:

- выкидыши;
- малый вес плода;
- снижение гемоглобина  $>60$  г/л приводит к нарушению оксигенации гемоглобина плода, уменьшению амниотической жидкости, церебральной вазодилатации плода и внутриутробной гибели плода.

Наиболее характерными изменениями физиологического статуса при беременности с точки зрения гематолога являются:

- увеличение объема плазмы и уменьшение уровня гемоглобина и эритроцитов;
- высокий риск развития анемий, обусловленных пищевым дефицитом (прежде всего железа и фолатов).

С 6-й недели беременности начинается непропорциональное увеличению эритроцитов увеличение объема плазмы, которое обычно достигает максимума к 24-й, но может нарастать и позднее. Максимальный объем плазмы при нормально протекающей беременности на 40% выше, чем у не беременных. Концентрация гематокрита и гемоглобина начинает уменьшаться через 6–8 недель беременности и достигает минимальных значений (в среднем гемоглобин составляет 110 г/л, гематокрит – 33%) к 16-й–22-й неделе. Во время беременности масса циркулирующих эритроцитов также увеличивается (в среднем на 20%), однако это «маскируется» гемодилюцией. В послеродовом периоде объем крови нормализуется через 1–3 недели.

Дефицит железа является наиболее распространенной причиной развития анемии у беременных, прежде всего в регионах

с низким уровнем экономического развития. Для профилактики железодефицитной анемии пища при беременности должна содержать достаточное количество железа, особенно в виде гема. В связи с высоким риском развития анемии многими авторами рекомендуется профилактическое назначение препаратов железа с 18-й–20-й недели беременности в суточной дозе от 30 до 60 мг элементарного железа. Лечение железодефицитной анемии проводится по общим принципам рисунок 10.1.

Дефицит фолиевой кислоты является основной причиной макроцитарных анемий у беременных и, как и дефицит железа, обусловлен пищевым недостатком фолатов и поэтому распространен среди женщин с низким социальным статусом. При дефиците фолиевой кислоты у новорожденных значительно повышается риск развития нарушений центральной нервной системы и врожденных дефектов, поэтому пища беременных должна содержать достаточное количество фолатов (зеленые овощи, грибы, печень, почки).

Таким образом, все беременные женщины должны проходить скрининг на дефицит железа, а при необходимости и дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. При выявлении латентного дефицита железа, показано профилактическое назначения препаратов.

Отсутствие ответа на терапию препаратами железа свидетельствует о некорректной диагностике анемии, возможном нарушении всасывания, приеме антацидов способствующих снижению адсорбции железа или невыявленном источнике кровотечения.

В группах риска показано профилактическое назначение фолиевой кислоты в дозе 5 мг в сутки.

АНЕМИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ,  
ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

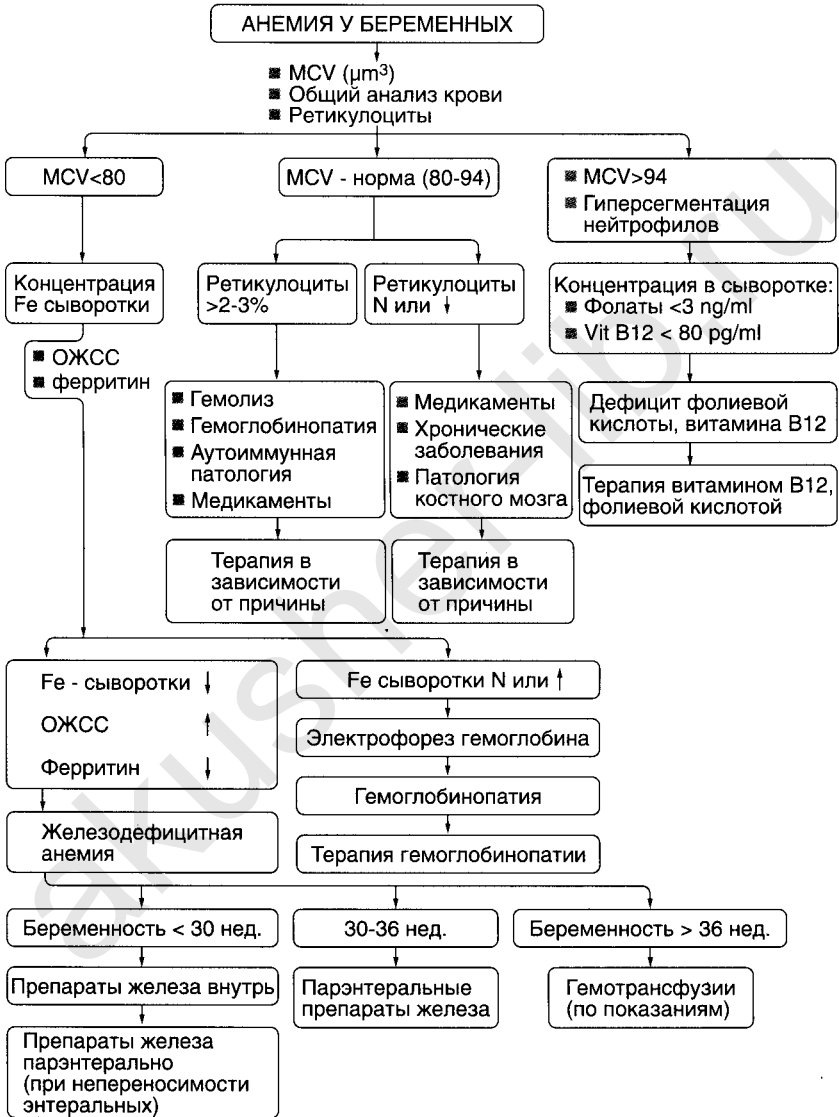


Рис. 10.1. Лечение железодефицитной анемии у беременных.



## Заключение

Изучение анемий имеет длительную историю. Почти 450 лет тому назад Johannes Lange описал хлороз, классическую форму железодефицитной анемии, в начале XVII века Sydengam предложил использовать препараты железа для лечения хлороза. Разработка и внедрение в первой трети XIX века методов исследования периферической крови привели к «ренессансу» в изучении анемического синдрома: всего за 70 лет были описаны пернициозная (Т. Addison), апластическая (P. Ehrlich) и наследственные гемолитические анемии (O. Minkowski, M.A. Schauffard). Ушедший XX век принес большие успехи в изучении и лечении большинства видов анемий. Пернициозная анемия, грозное заболевание, которое уносило жизни всех без исключения пациентов, превратилась в одну из наиболее благоприятных форм анемий. Аллогенная трансплантация костного мозга привела к значительному улучшению прогноза при ранее некурабельных заболеваниях: тяжелой апластической анемии и гемозиготных гемоглобинопатиях.

Анемический синдром остается одной из наиболее актуальных проблем медицины: различными видами анемий страдает более миллиарда человек. Адекватная диагностика и лечение анемий представляет не только медицинскую, но и социальную проблему. Достаточно напомнить, что железодефицитная

анемия перестанет быть наиболее распространенной формой анемии при одном условии: обеспечении достаточного количества животного белка в пище. К наиболее актуальным медицинским аспектам относятся разработка и внедрение методов антенатальной диагностики наследственных форм анемий и их лечение методами генной инженерии.

Анемический синдром — сложная и многогранная проблема, успешное решение которой возможно при знании клиницистами всех специальностей алгоритма диагностики и лечения анемий и привлечении гематологов в необходимых (не во всех!) случаях.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

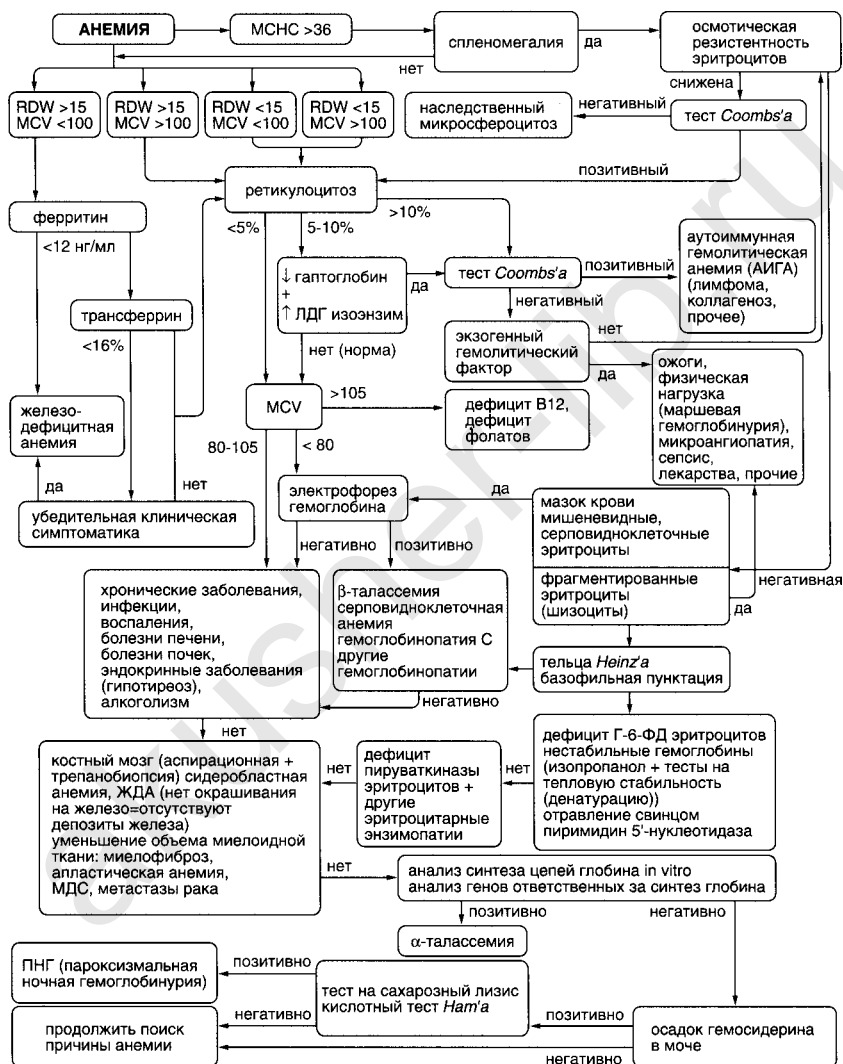


Рис. 3.6. Алгоритм диагностики анемий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Воробьев П.А.** Анемический синдром в клинической практике. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 168 с.
2. Гематология детского возраста. Руководство для врачей/Под ред. проф. Н.А. Алексеева. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 544 с.
3. Исследование системы крови в клинической практике/Под ред. Г.И. Козинца и В.А. Макарова. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.
4. **Кассирский И.А., Алексеев Г.А.** Клиническая гематология. — М.: Медгиз, 1955. — С. 129–249.
5. **Козинец Г.И.** Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение анализов. — СПб.: АОЗТ «Салит», 1995. — 123 с.
6. **Михайлова Е.А., Ядрихинская В.Н., Савченко В.Г.** Апластические анемии и вирусные гепатиты (постгепатитные апластические анемии) // Тер. архив. — 1999. — № 7. — С. 64–69.
7. **Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н.** и др. Эффективность циклоспорина А в лечении больных апластической анемией // Тер. архив. — 2001. — № 7. — С. 56–61.
8. **Новик А.А., Богданов А.Н.** Анемии (руководство для врачей). — Нева.: 2004.
9. **Румянцев А.Г., Аграненко В.А.** Клиническая трансфузиология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1997. — 575 с.
10. **Шиффман Ф.Д.** Патофизиология анемии / Пер. с англ. — М.; СПб., 2000. — 446 с.
11. American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 116. — P. 403–406.
12. **Vacigaluppo A., Bruno B., Saracco P.** et al. Antilymphocyte globuline, cyclophosphamide, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study of 100 patients // Blood. — 2000. — Vol. 95, № 6. — P. 1931–1934.
13. **Baer A.N., Dessypris E.N., Krantz S.B.** The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis // Semin. Arth. Rheum. — 1990. — Vol. 19. — P. 209–214.

14. **Biesma D.H.**, et al. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1995. Vol. 25. P. 383–389.
15. **Brown K.E., Tisdale J., Dunbar C.E., Young N.S.** Hepatitis-associated aplastic anemia // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1059–1062.
16. **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. — Vol. 87. — P. 638–642.
17. **Cazzolla M., May A., Bergamashi G.** et al. Familial-skewed X-chromosome inactivation as a predisposing factor for late-onset X-linked sideroblastic anemia in carrier females // *Blood.* — 2000. — Vol. 13. — P. 4363–4365.
18. **Da Costa L., Mobandas N., Sorette M.** et al. Temporal differences in membrane loss lead to distinct reticulocyte features in hereditary spherocytosis and immune hemolytic anemia // *Blood* — 2001. — Vol. 98, № 10. — P. 2894–2898.
19. **DemetriG. D., Kris M., Wade I.** et. al. for the Procrit Study Group. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 3412–3425.
20. **Greenburg AG.** A physiologic basis for red cell transfusion decisions // *Am. J. Surg.* — 1995. — Vol. 170 (suppl. 6A). — 44 p.
21. *Hematology: basic principles and practice* / Ed. by Ronald Hofman et al., 5 th ed. — Churchfull Livingstone, 2008. — P. 427–659.
22. **Home D.W.** Transport of folates and antifolates in liver // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1993. — Vol. 202. — P. 385–390.
23. **Hillman R.S.** *Hematology in clinical practice.* 4-edition — McGraw-Hill, 2005. — P. 1–170.
24. **Jongen-Lavrencic M., Pecters H.R., Wognum A.** et al. Elevated levels of inflammatory cytokines of patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 1504–1509.
25. **Kristiansen M., Aminoff M., Jacobsen C** et al. Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia I causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B<sub>12</sub> by cubilin // *Blood.* — 2000. — Vol. 96, № 2. — P. 405–409.
26. **Littlewood T.J., Cella D., Nortier J.W.R.** Erythropoetin improves quality of life // *The Lancet Oncology.* — 2002. — Vol. 3, № 8. — P. 235–239.

27. **Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C** et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer // *Blood*. — 1994. — Vol. 84.— P. 1056–1059.
28. **Mauro F.R., Foa R., Cerretti R.** et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features // *Blood*. — 2000. — Vol. 95, № 9. — P. 2786–2792.
29. **Mendoza T.R., Shelley Wang X., Cleeland C.S.** et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients // *Cancer*. — 1999. — Vol. 85, № 5.— P. 1186–1196.
30. **Moyo V. M., Smith D., Brodsky J.** et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia // *Blood* — 31. 2002. — Vol. 100, № 2. — P. 704–706.
32. **Mulherin D. Skelly M. Saunders A.** et al. The diagnosis of iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis and anemia: an algorithm using simple laboratory measure // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 237–241.
33. **Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V.** et al. Anemia of a chronic disease in rheumatoid arthritis in associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis-6 factor antibody therapy // *Blood*. — 2002. — Vol. 100, № 2. — P. 474–482.
34. **Qazilbash M., Liu J., Vlachos A.** et al. A new syndrome of familial aplastic anemia and chronic liver disease // *Acta Haematol.* — 1997. — Vol. 97. — P. 164–168.
35. **Patrick D. L, Gagnon D. D., Zagari M. J.** et al. for the Epoetin Alfa Study Group // *Eur. J. Cancer.* — 2003, № 39. — P. 335–345.
36. **Patterson A.J., Brown W.J., Powers J.R.** et al. Iron deficiency, general health and fatigue: Results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health // *Quality of Life Research.* — 2000, № 9. — P. 491–497.
37. Reasoning and Decision Making in Hematology / Ed. By B. Djulbegovic. — Churchfull Livingstone, 1992.
38. **Ruggenti R, Remuzzi G.** Thrombotic microangiopathies // *Critical Revues of Oncology and Hematology.* — 1991. — Vol. 11.— P. 243–265.
39. **Stahl D., Lacroix-Desmazes S., Heudes D.** et al. Altered control of self-reactive IgG by autologous IgM in patients with warm autoimmune hemolytic anemia // *Blood*. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P. 328–335.
40. **Tisdale J., Maciejewski J.P., Nunez O.** et al. Late complications following treatment for severe aplastic anemia with high-dose cyclophosphamide: follow-up of a randomized trial // *Blood*. — 2002. — Vol. 100, № 13. — P. 4668–4670.

41. **Toh B.H., van Driel I.R., Gleeson P.A.** Mechanisms of disease: pernicious anemia // *New Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, № 6. — P. 1441–1447.
42. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials / Ed. Spilker B. 2nd Edition. — Philadelphia: New-York, Lippincott-Raven, 1996. — 1259 p.
43. **Jansen A.J.G., Essink-Bot M.-L., Beckers E.A.M.** et. al. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes // *British. J. Haematology.* — 2003. — Vol. 121. — P. 270–274.
44. **Vulliamy T.J., Kaeda J.S., Ait-Chafa D.** et al. Clinical and haematological consequences of recurrent G6PD mutations and a single new mutation causing chronic nonspherocytic haemolytic anaemia // *Br. J. Haematol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 670–675.
45. *Wintrobe's clinical Hematology* / Ed. by D.W. Pine, Jr, 10<sup>th</sup> ed. — Williams & Wilkins, 1998.
46. World Health Organisation. Basic documents // 26<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO, 1976. — Vol. 1.
47. **Young N.S., Maciejewski J.** The pathophysiology of acquired aplastic anemia // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1365–1370.
48. **Zecca M., De Stefano P., Nobeli B., Locatelli F.** Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure cell aplasia and hemolytic anemia // *Blood.* — 2001. — Vol. 97, № 12. — P. 3995–3997.

Научное издание

**Ю.Л. Шевченко, А.А. Новик, В.Я. Мельниченко**

**АНЕМИИ**  
(руководство по диагностике и лечению)

Формат 70×100 1/16

Усл. печ. л. 21,8. Уч.-изд. л. 14,1. Тираж 500 экз.

ISBN 978-5-94515-110-9

Издание Российской академии  
естественных наук

Отпечатано в ООО «Типография Момент»  
г. Химки, ул. Библиотечная, д. 11