

Е.Н. МОСЯГИНА

**АНЕМИИ  
ДЕТСКОГО  
ВОЗРАСТА**

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Е. Н. МОСЯГИНА

АНЕМИИ  
ДЕТСКОГО  
ВОЗРАСТА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА» МОСКВА — 1969

*Издание одобрено и рекомендовано к печати  
Редакционно-издательским советом  
при президиуме АМН СССР*

#### РЕФЕРАТ

Книга «Анемии детского возраста» предназначена в первую очередь для врачей и научных работников— педиатров, а также для гематологов, интересующихся вопросами гематологии детского возраста.

Анемии являются в настоящее время наиболее распространенными заболеваниями детского возраста; в некоторых странах около половины детей страдает анемиями. Тяжелые формы анемий являются немаловажными источниками детской смертности, но даже и более легкие виды анемий нередко оставляют глубокий след в жизни ребенка, задерживают его развитие, отягощают другие заболевания. В развитии анемий у детей играют существенную роль генетические факторы, условия роста, жизни и питания ребенка. Протекание этих анемий характеризуется рядом особенностей, связанных с физиологией и анатомией исключительно лабильного детского организма.

В соответствии с этим в книге рассмотрены вопросы эритропоэза у плода и новорожденного, взаимодействия кроветворной системы матери и ребенка, морфофизиология эритроцитов в возрастном разрезе. Изложены общие вопросы эритропатий у детей, методы изучения эритрокинетики у детей, проанализированы нарушения эритроцитарного баланса, приводящие к развитию анемий, обоснована общая классификация анемий детского возраста. Особое внимание уделено выявлению генетических корней этих анемий и освещению наследственных морфологических и биохимических аномалий эритроцитов, определяющих патогенез анемических состояний.

После освещения общих вопросов даются разделы, посвященные изложению сущности, истории открытия, этиологии и патогенеза, клинической картины, показателей крови и костного мозга, патологической анатомии, диагностики, лечения, прогноза и профилактики различных встречающихся у детей анемий: железодефицитных, витаминно- и протеинодефицитных, гипо- и апластических, геморрагических, наследственных гемолитических, в том числе гемоглобинопатий, гемолитической болезни новорожденных, аутоиммунных анемий. Кроме того, рассмотрены также анемии, вызванные токсическими и физическими факторами, и анемии, сопутствующие различным заболеваниям. Одновременно приводятся указания о принципах применяемых в детской клинике методов дифференциального диагноза различных анемий.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Непрерывно расширяющийся круг наших знаний в области гематологии детского возраста все яснее подтверждает широкое распространение заболеваний системы крови, в особенности анемий, у детей и глубокое влияние даже наиболее легких из них на развитие ребенка и его последующую жизнь. Все яснее становятся генетические корни многих из этих заболеваний и влияние на их распространение условий роста, жизни и питания ребенка. В настоящее время заболевания системы крови у детей является мировой проблемой здравоохранения.

В современных условиях становится особенно актуальной проблема анемий детского возраста, исключительно широко распространенных среди детей всего мира. По данным XI Международного гематологического конгресса, во многих странах около половины детей страдает анемиями. Анемии, которые многие считают значительно менее грозными заболеваниями, чем другие болезни детского возраста, не так уже безобидны. Некоторые из них — апластические, врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия, талассемия, серповидноклеточная анемия приводят к летальному исходу. Но даже более легкие виды анемий нередко оставляют глубокий след в жизни ребенка, задерживают его развитие, отягощают другие заболевания.

Таким образом, анемии представляют исключительно важную проблему, к которой должно быть значительно усилено внимание педиатров и гематологов. Несмотря на значение этой проблемы, у нас до сих пор не существует специальных руководств по анемиям детского возраста, хотя потребность в них в настоящее время очень велика. В общих руководствах по гематологии анемиям у детей не уделяется достаточного внимания. Поэтому назрела необходимость в создании специального отечественного руководства по анемиям детского возраста, в котором была бы освещена специфика этих заболеваний у детей. Детальное ознакомление врачей-педиатров и гематологов с характерными чертами и особенностями анемий детского возраста и является задачей этой книги.

Вследствие ограниченного объема книги основное внимание уделено в ней наиболее распространенным видам анемий детского возраста и анемиям, мало освещенным в отечественной литературе. Описания методов лабораторных исследований в книге не приводятся, поскольку они подробно изложены в книге И. Тодорова «Клинические лабораторные исследования в педиатрии».

В книге подытожен многолетний опыт работы автора в Институте педиатрии Академии медицинских наук СССР по изучению особенностей системы крови и гематологических заболеваний у детей, а также использованы результаты многих исследований, проводившихся и проводящихся в этом институте.

А в т о р

## МОРФОФИЗИОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

## 1. ФУНКЦИИ И СТРОЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

**Эритроцит и его функции.** Особое место среди различных систем организма, участвующих в поддержании нормальной его жизнедеятельности, занимает эритроцитарная система, или эритроцит, т. е. совокупность всех красных клеток крови — эритроцитов — и их предстadium в кроветворных органах. Эритроцитарная система представляет собой наиболее крупную систему человеческого организма, активная часть ее состоит из огромного числа почти одинаковых глубоко специализированных клеток, распределенных по всей кровеносной системе и непрерывно движущихся вместе с потоком крови.

Эритроциты занимают значительную часть всего объема крови. Отношение общего объема всех эритроцитов к объему крови называется гематокритной величиной, или гематокритом. Это отношение лучше всего определять путем центрифугирования горизонтально установленной гематокритной трубки, заполненной до 100 делений исследуемой кровью. Эритроциты оттесняются центробежной силой к периферической части трубки и количество делений, занимаемых эритроцитами, дает выраженную в процентах гематокритную величину. В случае добавления в кровь антикоагулянта вводится поправка на занимаемый им объем. В норме гематокритная величина равна у взрослых мужчин 0,4—0,48, у женщин 0,36—0,41. У детей в зависимости от возраста она меняется от 0,35 до 0,55 (см. раздел 2).

Как отметили еще в 1948 г. Barnes, Loutit, Reeve, даже после длительного центрифугирования в столбике эритроцитов в гематокритной трубке сохраняется некоторое количество плазмы, и следовательно, действительный объем эритроцитов меньше полученного путем отсчета делений гематокрита. Поэтому они предлагают умножать этот объем на поправочный коэффициент, равный 0,95. А. Л. Чижевский (1959) считает на основании геометрических расчетов, правда без учета возможных деформаций эритроцитов, несколько их уплотняющих, что этот коэффициент значительно меньше — около 0,75. Однако, учитывая трудность установления поправочного коэффициента, целесообразно принимать условно показания гематокрита за общий объем эритроцитов, что при сравнениях с нормальными значениями, установленными тем же способом, не вызывает неудобств для практики.

Функции эритроцитов многообразны и ответственные. Основной из них является перенос кислорода от легких к тканям и двуокиси углерода из тканей в легкие. Эта функция осуществляется за счет содержащегося в эритроцитах гемоглобина, составляющего более 90% их твердой части и около одной трети общей массы.

Гемоглобин содержит 0,335%, т. е. 3,4 мг на 1 г двухвалентного железа, благодаря которому приобретает способность вступать в соединение

с кислородом. Это соединение, называемое оксигемоглобином, является весьма непрочным и гемоглобин легко отдает при соответствующих условиях содержащийся в нем кислород. Один атом железа, включенного в состав гемоглобина, связывает одну молекулу кислорода; это означает, что на 1 мг железа приходится около  $0,4 \text{ см}^3$  кислорода. Таким образом, 1 г гемоглобина может соединиться с  $3,35 \times 0,4 = 1,34 \text{ см}^3$  кислорода, образуя оксигемоглобин. Эффективность крови как переносчика кислорода зависит, следовательно, от содержания в ней гемоглобина. Если в норме количество гемоглобина составляет 15% от всего объема крови,

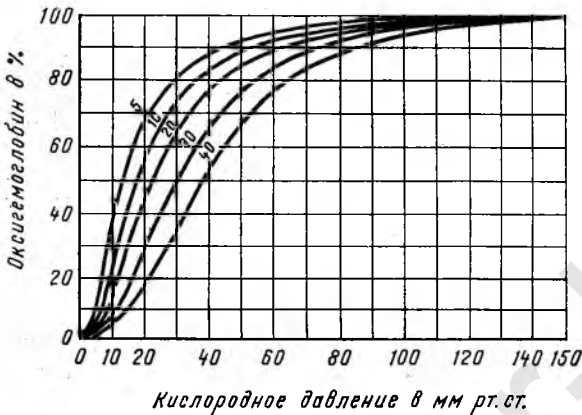


Рис. 1. Кривые диссоциации гемоглобина.

Представленная графически зависимость степени насыщения крови кислородом от парциального давления в мм ртутного столба называется кривой диссоциации оксигемоглобина. Она имеет S-образный характер: при давлении, равном нулю, доля оксигемоглобина также равна нулю, затем по мере увеличения давления кислорода начинает расти, сначала медленно, затем все быстрее; при больших давлениях рост содержания оксигемоглобина снова замедляется. Большое влияние на способность гемоглобина связывать кислород оказывает содержание двуокиси кислорода в крови; с увеличением ее концентрации уменьшается сродство гемоглобина к кислороду и сдвигается вправо кривая диссоциации. Поэтому разным концентрациям двуокиси углерода соответствуют различные кривые диссоциации оксигемоглобина, как это показано на рис. 1 (П. А. Коржуев, 1964).

На основании кривых диссоциации объясняется процесс переноса кислорода эритроцитами. В легких при высоком парциальном давлении кислорода почти весь гемоглобин превращается в оксигемоглобин; в тканевых же капиллярах при низком давлении кислорода значительная часть оксигемоглобина отдает свой кислород, восстанавливаясь в обычный гемоглобин.

Из рис. 1 ясно, что чем более S-образно изогнута кривая диссоциации, тем больше разница в содержании оксигемоглобина в артериальной и венозной крови и тем больше кислорода отдают эритроциты тканям.

Гемоглобин принимает также активное участие в удалении двуокиси углерода из тканевых капилляров и выведении ее через легкие из орга-

то соответствующая кислородная емкость крови равна  $15 \times 1,34 = 20 \text{ см}^3$  на  $100 \text{ см}^3$  крови, или 20%. Степень насыщения крови кислородом определяется отношением действительного его содержания в крови к кислородной емкости, равной в норме около 20%, или, другими словами, отношением количества оксигемоглобина к общему количеству гемоглобина. Это отношение зависит от парциального давления кислорода. При давлении 100 мм рт. ст. свыше 95% гемоглобина превращается в оксигемоглобин.

низма. Непосредственно связывается с гемоглобином лишь около 20% всей двуокиси углерода в виде карбаминных соединений свободных аминных групп глобина (И. Г. Андрианова, 1968; Rapoport, 1964). Остальная ее часть переносится плазмой крови, преимущественно в виде бикарбонатов; однако гемоглобин играет большую роль в выведении из организма и этой части двуокиси углерода. В капиллярах тканей, где ослабевают кислотные свойства гемоглобина из-за его восстановления,  $\text{CO}_2$  отнимает у гемоглобина связанные с ним основания и образует бикарбонат. В легких же вновь оксигенизированный гемоглобин, обладающий в 70 раз более сильными кислотными свойствами, чем редуцированный, отнимает основания у бикарбонатов, вытесняя таким образом двуокись углерода, которая затем выделяется из крови органами дыхания. Фермент угольная ангидраза ускоряет процессы вытеснения  $\text{CO}_2$  в капиллярах легких в 1500 раз (Cazal, 1957; И. Ф. Мережинский и Л. С. Черкасова, 1965), а по данным Bishop и Surgenor (1964), даже в 5000 раз.

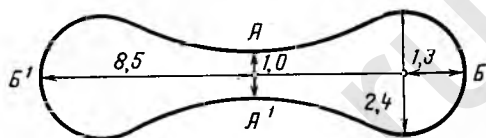


Рис. 2. Форма и размеры эритроцита.

Ионное равновесие плазмы осуществляется также при участии эритроцитов, которые играют значительную роль в поддержании изотонии плазмы и тканей. Наряду с почками эритроциты принимают участие в водном и солевом обмене. В последние годы установлено участие эритроцитарных факторов в процессе коагуляции крови (В. А. Германов, О. Н. Пиксанов, 1964; Я. Д. Красин, 1968).

Существенное значение могут иметь адсорбция и транспортирование эритроцитами аминокислот, липидов, иммунных, эндокринных, метаболических, лекарственных и токсических веществ. Этой функции эритроцитов способствует обширная общая их поверхность, но все же следует полагать, что различные вещества в большем количестве и быстрее переносятся плазмой крови.

**Строение эритроцитов.** Нормальные эритроциты человека представляют собой безъядерные двояковогнутые диски, структурно приспособленные к движению в кровяном русле; форма красной клетки с утолщенной периферической частью и ее эластичность облегчают прохождение через капилляры с диаметром, меньшим диаметра клетки. Двояковогнутая форма способствует также быстрой и равномерной диффузии кислорода в эритроцит и увеличивает его поверхность. Кроме того, при этой форме увеличение объема эритроцита до известных пределов не требует увеличения его поверхности и, следовательно, не вызывает существенных напряжений в оболочке. Потеря ядра и освобождение эритроцита от большинства свойственных клетке функций обеспечивают возможность наиболее эффективного выполнения его основной задачи — переноса кислорода.

Внешняя форма нормального эритроцита точно еще не установлена; она, по-видимому, очень сложна, так как поверхность эритроцита является неровной, с выпячиваниями и вдавливаниями, обусловленными внутренней структурой эритроцита (Д. Н. Яновский, 1962). Ponder (1948) путем фотографирования живых эритроцитов в их собственной плазме под различными углами зрения пришел к модели эритроцита, представляющей собой тело вращения вокруг оси АА фигуры, изображенной

на рис. 2. Эта модель имеет диаметр 8,5 мк, объем 94 мк<sup>3</sup> и поверхность 163 мк<sup>2</sup>. Применяемые в современной гематологической практике методы определения размеров эритроцитов дают несколько меньшие нормальные средние значения: диаметр 7,2—7,6 мк, объем 85—90 мк<sup>3</sup>, поверхность 130—150 мк<sup>2</sup>. Однако в действительности площадь поверхности эритроцита значительно больше, так как при определении ее не учитываются двояковогнутая форма эритроцита и неровности его поверхности.

Строение и химический состав эритроцита являются очень сложными; 65% его веса составляет вода, 33,5% — гемоглобин и несколько менее 2% — оболочка и строма. В основе структуры эритроцитов лежит губчатая белково-липидная строма, постепенно переходящая в полупроницаемую оболочку на поверхности эритроцитов. Молекулы гемоглобина содержатся между петлями стромы в губчатом веществе, заполняющем внутренность эритроцита. Как указывают Й. Тодоров (1968) и другие авторы, в норме эти молекулы расположены весьма густо, на расстоянии не более 75 Å друг от друга; поэтому никогда не наблюдается истинная гиперхромия, т. е. заметное повышение сверх нормы концентрации гемоглобина в эритроцитах. Количество молекул гемоглобина в эритроците составляет около 300 млн.

Внутренняя поверхность, или оболочка, эритроцита является полупроницаемой осмотической селективной мембраной, регулирующей прохождение различных веществ в клетку и из нее. Она состоит преимущественно из белка и липидов — фосфолипидов, холестерина, лецитина, нейтральных жиров и т. п. Большое значение имеет так называемый липолитический коэффициент, представляющий собой отношение количества холестерина к количеству лецитина. В норме этот коэффициент равен 0,9—1,0; при его уменьшении повышается проницаемость оболочки эритроцита и усиливается газообмен (Т. С. Истаманова, 1963). На поверхности эритроцитов сосредоточены антигены, определяющие групповую специфичность крови (см. главу X).

Оболочка эритроцитов непроницаема для липидов и белков, а также для иона кальция, но легко пропускает газообразные вещества, некоторые кислоты, анионы хлора. При нормальной метаболической активности эритроцита через его мембрану трудно и медленно проникают ионы натрия и калия. Благодаря этому в эритроците поддерживается высокая концентрация калия и отсутствует натрий. В плазме же в норме содержится очень мало калия и преобладает натрий. Здесь попутно полезно отметить, что в крови, консервированной при низкой температуре, затухают метаболические процессы, а следовательно, и выработка энергии, необходимой для поддержания структуры мембраны, поэтому калий диффундирует в плазму, а натрий — в эритроциты. Переливание подобной крови новорожденным может привести к токсическому эффекту, связанному с гиперкалиемией. Smith (1960) рекомендует переливать маленьким детям подогретую достаточно свежую кровь, так как в такой крови быстро восстанавливается метаболическая активность эритроцитов и происходит возвращение в них калия, особенно при добавлении в кровь аденозина и глюкозы.

В состав эритроцита входит большое количество различных химических соединений: белки, полипептиды, аминокислоты, азотистые соединения, углеводы, витамины, различные металлы, фосфор, сера, хлор и др. (М. Ф. Мережинский, Л. С. Черкасова, 1965). В эритроцитах содержатся также различные ферменты; в настоящее время известно уже около 100



таких ферментов (Bishop и Surgenor, 1964; Pranker, 1961), некоторые из них участвуют в поддержании структуры эритроцитов, другие — в обменных и дыхательных процессах, третьи — в обеспечении эритроцитов энергией. Значение многих ферментов остается до сих пор не выясненным. Большую роль в поддержании ферментативной активности играют различные витамины. В процессе жизни и старения эритроцита в нем сохраняется относительно неизменным только гемоглобин, большинство же остальных составляющих подвергается существенным изменениям.

Сохранение сложной двояковогнутой формы эритроцитов, выполнение ими ответственных дыхательных, обменных и других функций, подавление метгемоглобинообразования, сохранение ионного равновесия требуют затраты определенного количества энергии. Эту энергию эритроцит получает за счет расщепления глюкозы, поступающей в него из плазмы крови. В норме около 90% глюкозы утилизируются анаэробно путем гликолиза. Остальные 10% глюкозы утилизируются за счет прямого окисления и частично — по так называемому циклу Рапопорт — Люберинга (см. главу VIII).

Свежие эритроциты имеют желтоватый цвет; в толстом слое они принимают красноватый оттенок, а после фиксации и окраски по Романовскому — Гимзе — розовато-красный цвет.

В свежих препаратах на предметном стекле эритроциты имеют тенденцию склеиваться широкими поверхностями, образуя группы, называемые столбиками. При некоторых анемиях эритроциты приобретают сфероподобную форму, затрудняющую образование столбиков, что может быть использовано для диагноза этих анемий.

Со склеиванием эритроцитов тесно связана скорость их оседания в трубке (в СССР — в капилляре Панченкова) с предохраненной от свертывания кровью. Как известно, постановка реакции оседания эритроцитов состоит в определении отношения объема эритроцитов, осевших в единицу времени, ко всему объему крови вместе с антикоагулянтом.

Эта реакция имеет большое диагностическое значение при некоторых заболеваниях, особенно воспалительных и опухолевых, при которых ускорено оседание эритроцитов. Скорость оседания эритроцитов зависит от многих факторов, главным образом от соотношения в плазме крови количества альбуминов, замедляющих оседание, и глобулинов, ускоряющих его, а также от содержания в крови фибриногена.

Оседание эритроцитов за длительное время (24—48 часов) используют иногда вместо гематокрита для определения общего объема эритроцитов. Считая, что за это время осели все эритроциты, можно принять в качестве гематокритной величины отношение высоты столбика эритроцитов к общей высоте столбика крови вместе с антикоагулянтом (100 делений), умноженное для учета объема антикоагулянта на 1,25. Однако после естественного оседания эритроциты лежат значительно менее плотно, чем в гематокрите, где они прижимаются друг к другу центробежной силой. Поэтому здесь отсчитываются еще более завышенные значения гематокритного числа, чем при определении его гематокритом. Чтобы получить сопоставимые данные, следует умножить значения объема эритроцитов, полученные на основании реакции оседания эритроцитов, на эмпирический поправочный коэффициент порядка 0,85—0,9.

**Гемоглобин.** Поскольку основная роль в осуществлении различных функций эритроцитов принадлежит содержащемуся в них гемоглобину,

вся структура эритроцита подчинена задаче сохранения и переноса гемоглобина. Эта задача решается предельно целеустремленно и экономно — гемоглобин составляет около 95% всей твердой части эритроцита, в то время как оболочка и строма, обеспечивающие целостность эритроцита, его метаболизм, перенос различных веществ и выполнение многих других задач, занимают всего лишь около 5%.

Гемоглобин представляет собой сложный белок — хромопротеид. Протеиды являются белковыми соединениями, в которые наряду с белком входит та или иная небелковая часть, называемая простетической группой (по-гречески «простето» — прибавляю). Хромопротеиды характеризуются наличием окрашенной простетической группы, что и обусловило их наименование (по-гречески «хрома» — краска). Являясь хромопротеидом, гемоглобин состоит из бесцветной белковой части — глобина и окрашенной простетической группы — пигмента, называемого гемом, из-за которого гемоглобин приобретает красный цвет. Каждая молекула гемоглобина содержит один глобин и четыре гема. Молекулярный вес гемоглобина человека равен 64 000—68 000.

Белковый компонент — глобин — составляет 96% гемоглобиновой молекулы, остальные 4% приходятся на четыре гема. Глобин состоит из 574 аминокислот, он близок к альбуминам, неустойчив, денатурируется под влиянием щелочей, кислот, солей, высокой температуры. В состав глобина входят две пары полипептидных цепей — 2  $\alpha$ -цепи, содержащие по 141 аминокислоте и заканчивающиеся валин-лейцином, и 2  $\beta$ -цепи, содержащие по 146 аминокислот и заканчивающиеся валин-гистидином (Rhinesmith и соавт., 1958; Г. Браунитцер и Р. Геринг-Мюллер, 1962; И. Г. Андрианова, 1968). Аминокислотный состав глобина и последовательность аминокислот имеют большое значение: от них зависит видовая специфичность глобина. В отличие от гема, одинакового для всех гемоглобинов, глобины обладают видовой специфичностью, причем даже в организме одного и того же животного может существовать несколько гемоглобинов, отличающихся глобиновой частью (К. Бальони, 1964). Нарушение аминокислотного состава глобина, даже в пределах одной аминокислоты, приводит к резким изменениям свойств гемоглобина и эритроцитов, вызывающим развитие анемических состояний, нередко очень тяжелых, называемых гемоглобинопатиями. Эти нарушения и связанные с ними заболевания будут рассмотрены в главе IX.

Гем состоит из порфиринового кольца, в центре которого находится связанный с ним атом железа. В основе структуры порфиринов лежит ядро порфина, представляющее собой замкнутую систему из четырех пиррольных колец, соединенных между собой метиновыми связями. К этой системе присоединяются различные боковые группы, в зависимости от которых образуются разные порфирины — протопорфирин, копропорфирин, уропорфирин. Среди этих порфиринов в зависимости от расположения боковых групп также возможно существование различных изомеров, обозначаемых римскими цифрами. Наибольшее значение имеет протопорфирин IX, соединение которого с железом приводит к возникновению гема. В процессе синтеза гема протопорфирин возникает в результате ряда катализируемых ферментами превращений  $\alpha$ -амино- $\beta$ -кетoadиминовой кислоты, образующейся из глицина и активного сукцината (Rimington, 1959; Schwartz и соавт., 1959). В последнем этапе этого синтеза — присоединении атома железа к молекуле протопорфина — принимает участие фермент гемосинтаза (Goldberg, Rimington, 1962).

Каждый из четырех гемов молекулы гемоглобина связан с одной из четырех полипептидных цепей глобина. Эти цепи под влиянием внутри- и междумолекулярных сил скручиваются в сложные спиральные структуры; в складках каждой из них располагается в виде плоского диска соответствующий гем, соединенный с нею координационными связями.

**Резистентность эритроцитов.** Важным свойством эритроцитов, обеспечивающим их нормальное функционирование, является способность противостоять в течение длительного периода различным воздействиям, которым они подвергаются в циркулирующей крови. Эта способность

может быть в известной мере охарактеризована резистентностью эритроцитов по отношению к различным разрушающим факторам, изучение которой имеет во многих случаях большое диагностическое, а иногда и прогностическое значение. Наиболее распространенными в гематологической клинике являются в настоящее время исследования осмотической, механической и кислотной резистентности, а также гемолиза эритроцитов *in vitro* в плазме крови.

Осмотической резистентностью эритроцитов называют их способность противостоять действию гипотонических растворов хлористого натрия. При концентрации 0,85% раствор NaCl является изотоническим; при этой концентрации, соответствующей составу плазмы крови, не происходит ни набухания, ни сжатия эритроцитов. При других же концентрациях эритроцит, мембрана которого пронизываема для воды, ведет себя как осмометр. В гипертоническом растворе он теряет воду, а в гипотоническом жидкость поступает в эритроцит, объем его постепенно увеличивается, он теряет двояковогнутую форму, становится двояковыпуклым и, наконец, сферулируется. Это увеличение объема происходит при неизменной поверхности, так как сфера обладает наибольшим объемом при данной поверхности. Существенное же дальнейшее увеличение объема эритроцита после достижения сферической формы уже невозможно, так как приводит к растяжению его оболочки, которая вследствие этого разрушается, освобождая гемоглобин.

Однако не при всех условиях помещение эритроцитов в гипотонический раствор приводит к их гибели. Проникающая в эритроцит вода уменьшает концентрацию NaCl внутри него, и при не слишком значительной гипотонии раствора может наступить изотония и прекратиться дальнейшее набухание эритроцита. Ясно, что чем больше жидкости способен воспринять эритроцит, тем при меньшей концентрации NaCl наступает его гемолиз. Эта способность в свою очередь зависит от возможности увеличения объема эритроцита без увеличения поверхности его мембраны, которая, очевидно, тем выше, чем более плоским является эритроцит. Кроме того, на предельный объем впитываемой жидкости может оказать некоторое влияние эластичность мембраны, способной выдержать незначительное растяжение. Поэтому разные эритроциты разрушаются при различных степенях гипотонии раствора, т. е. при различных концентрациях в нем хлористого натрия. Концентрация, при которой начинается разрушение первых эритроцитов, характеризует минимальную осмотическую резистентность, а концентрация, при которой завершается гемолиз всех эритроцитов, — максимальную осмотическую резистентность. Этими концентрациями, выраженными в процентах, измеряют осмотическую резистентность.

У взрослых и у детей как школьного, так и дошкольного возраста минимальная резистентность равна 0,44—0,48, а максимальная 0,28—0,36, т. е. гемолиз начинается при концентрации NaCl 0,44—0,48% и заканчивается полностью при концентрации 0,28—0,36%. У новорожденных, по данным И. Тодорова (1961), минимальная резистентность несколько ниже, т. е. гемолиз наступает при большей концентрации NaCl в 0,48—0,52%, а максимальная выше — 0,24—0,3%. В англо-американской литературе вместо понятия «резистентность» используют противоположное понятие «хрупкость». Это, по-видимому, удобнее, так как устраняет несколько парадоксальную характеристику пониженной резистентности более высокими цифрами, а повышенной — более низкими.

Наиболее простой способ определения осмотической резистентности эритроцитов состоит в помещении по капле исследуемой крови в пробирки с растворами хлористого натрия различной концентрации на 1—2 часа. Минимальная резистентность определяется концентрацией NaCl в первой из пробирок, в которых появляются признаки гемолиза, а максимальная — концентрацией NaCl в первой пробирке с полностью гемолизированной кровью; содержимое этой пробирки совершенно прозрачно и окрашено в красный цвет. Более совершенным, но и более сложным методом является определение фотоэлектрическим методом доли гемолизированных эритроцитов в пробирках с различными разведениями NaCl и построение кривой зависимости доли гемолизированных эритроцитов от концентрации хлористого натрия (Suess и соавторы, 1948; Dacie, 1960).

Особенно четкие результаты дает определение осмотической резистентности эритроцитов после предварительной инкубации исследуемой крови в течение 24 часов при температуре 37°. При этом следует либо дефибрировать, либо гепаринизировать кровь, так как использование в качестве коагулянта лимонно-кислого натрия или других подобных веществ изменяет соляную концентрацию раствора. Такая инкубация желательна, в частности, при исследовании крови бессимптомных родственников больного, страдающего наследственной анемией.

Осмотическая резистентность эритроцитов не полностью отражает их жизнеспособность в циркулирующей крови, где преобладают условия изотонии. При некоторых анемиях, несмотря на резко пониженную длительность жизни эритроцитов, их осмотическая резистентность нормальна или даже повышена. Тем не менее осмотическая резистентность является важным показателем, так как снижение ее всегда свидетельствует об аномалиях в структуре эритроцита. Это снижение связано с отклонением от нормы формы эритроцита, понижением отношения величины его поверхности к объему, встречающимся при некоторых анемических состояниях (Л. М. Фридман, 1956).

Непосредственно характеризует прочность мембраны эритроцитов тест определения их механической резистентности. Он заключается в том, что исследуемую кровь помещают в сосуд со стеклянными бусами и вращают или встряхивают в течение определенного времени, после чего находят относительное количество разрушенных эритроцитов. Нормальные значения механической резистентности зависят от способа и длительности механических воздействий на эритроциты. Одна из распространенных модификаций этого теста состоит в следующем (Hennemann, 1955). Кровь вместе с 10 стеклянными бусинками диаметром по 4 мм помещают в эрленмейерову колбу, устанавливают на диске с горизонтальной осью на расстоянии 7,5 см от оси и вращают 2 часа со скоростью 40 об/мин. Затем кровь центрифугируют 5 минут при 3000 об/мин, после чего определяют количество гемоглобина в плазме. Показателем механической прочности является выраженное в процентах отношение

$$\frac{V-P}{H-P} \times 100\%$$

где  $V$  — количество гемоглобина в плазме после механической нагрузки эритроцитов;  $P$  — количество его в плазме до механической нагрузки и  $H$  — общее количество гемоглобина в исследуемом образце крови. При подобном методе определения механической резистентности нормальные ее значения у взрослых и детей, кроме новорожденных, равны,

по данным И. Тодорова (1968), 10—15%. У новорожденных первых 5—6 дней жизни Goldbloom с соавторами (1953) отметили понижение механической резистентности эритроцитов; это может играть некоторую роль в развитии анемии у новорожденных детей.

Кислотная резистентность эритроцитов, характеризуемая скоростью гемолиза под влиянием воздействия растворов соляной кислоты, является частным случаем химической резистентности, подробно исследованной Ponder (1948); в СССР изучение ее производится фотоэлектрическим методом, предложенным И. И. Гительзоном и И. А. Терсковым (1959).

Он заключается в том, что в кювету с раствором соляной кислоты помещают исследуемую кровь, а затем через каждые 30 секунд определяют при помощи фотоколориметра количество остающихся в кювете эритроцитов. Результаты исследования представляют графически в виде так называемых кислотных эритрограмм. По оси абсцисс откладывают время, а по оси ординат через каждые 30 секунд — выраженную в процентах долю эритроцитов, гемолизированных в течение 30 секунд, предшествовавших данному моменту времени.

На рис. 3 показана нормальная кислотная эритрограмма по А. И. Воробьеву (1960).

Авторы метода полагают, что кислотные эритрограммы дают возможность судить о возрастном составе эритроцитов, так как кислотная резистентность молодых эритроцитов выше, чем старых. Поэтому в случае омоложения состава эритроцитов, например при усиленном их разрушении, эритрограмма должна сдвинуться вправо по сравнению с нормальной. Однако, как справедливо указывает А. И. Воробьев (1963), эритрограммы лишь косвенно отражают возрастной состав эритроцитов, поскольку кислотная резистентность связана непосредственно не с возрастом эритроцитов, а с распределением и содержанием липидов в их оболочке.

Полезной характеристикой свойств эритроцитов являются результаты теста аутогемолиза, предложенного Selwyn и Dacie (1954). Этот тест предельно прост, он заключается в том, что исследуемые эритроциты инкубируются в стерильных условиях в плазме крови в течение 48 часов при температуре 37°. В норме за это время гемолизируется всего лишь около 5% эритроцитов. При некоторых же анемиях гемолизируется значительно большее количество эритроцитов, что имеет существенное диагностическое значение. Такое же значение имеет замедление аутогемолиза при добавлении в плазму глюкозы, отмечаемое при некоторых анемических состояниях. Полезным является сравнение интенсивности аутогемолиза при помещении эритроцитов больного в его собственную плазму крови и в плазму здорового донора, а также при инкубации эритроцитов здорового донора с плазмой больного. Это сравнение позволяет иногда выявить наличие гемолизирующих внеэритроцитарных факторов в крови пациента.

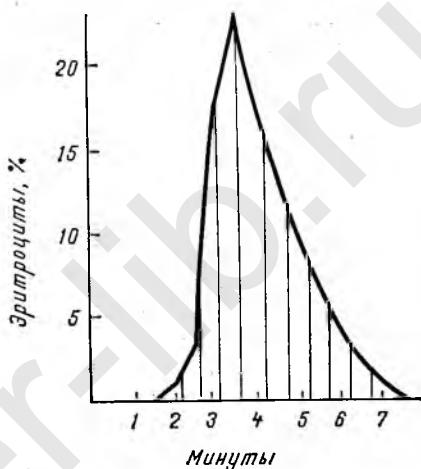


Рис. 3. Нормальная кислотная эритрограмма.

## 2. НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ

**Количество крови.** Для правильной оценки результатов гематологических исследований должны быть известны нормальные показатели системы крови. Задача установления этих показателей у детей осложняется их зависимостью от возраста ребенка и значительной изменчивостью, связанной с лабильностью детского организма. Поэтому необходимо, с одной стороны, определять нормальные показатели отдельно для детей разного возраста, а с другой стороны, устанавливать пределы их физиологических колебаний, значительно более широких, чем у взрослых. Для изучения анемических состояний наиболее важным является знание нормальных значений показателей красной крови: количества эритроцитов, количества гемоглобина, размеров и формы эритроцитов, их физиологических свойств.

Основные показатели красной крови — количество эритроцитов и гемоглобина, общий объем эритроцитов, количество ретикулоцитов — определяются современными методами гематологических исследований на единицу объема крови, обычно на 1 мм<sup>3</sup>. Между тем осуществление многообразных функций эритрона зависит от абсолютных значений числа эритроцитов и уровня гемоглобина, которые могут быть установлены только в случае, если известно общее количество крови в организме. Однако определение количества крови, особенно у ребенка, представляет собой сложную и крайне нежелательную процедуру. В настоящее время для этого чаще всего переливают известный объем радиоактивно меченой крови и определяют радиоактивность такого же объема крови реципиента, взятой вскоре после трансфузии. Отношение радиоактивности одинаковых объемов перелитой крови и крови реципиента равно, очевидно, отношению объема крови реципиента к объему перелитой крови.

Подобные же исследования можно проводить путем введения в кровь какой-либо краски, например конгорота или эвансблау, или переливания биологически отличных эритроцитов (Cazal, 1955). Ясно, что для детской клинки такие методы исследования неприемлемы вследствие их сложности и травмирующего действия. Поэтому для определения количества крови у детей различного возраста приходится основываться на данных специальных исследований, проведенных различными авторами. Подобный подход можно признать допустимым, поскольку общее количество крови ребенка является сравнительно стабильной величиной как в норме, так и при большинстве анемических состояний. Даже после острых кровопотерь или ожогов, когда количество крови вначале резко снижается, оно быстро восстанавливается до близких к норме величин за счет поступающих в кровь из тканей жидкостей, образующих плазму.

Количество крови у детей разного возраста было исследовано многими авторами. Результаты этих исследований привели к не вполне однородным данным, особенно в отношении новорожденных. Это объясняется в известной мере тем, что количество крови новорожденного зависит от времени перевязки пуповины. При общем объеме крови 300—400 см<sup>3</sup> ребенок получает дополнительно около 100 см<sup>3</sup> крови при более поздней перевязке пуповины по сравнению с ранней ее перевязкой. Детальные исследования объема крови доношенных и недоношенных новорожденных и детей младшего возраста были проведены Mollison с соавторами (1950) и Schulman с соавторами (1954). При этом ввиду невозможности повтор-

ных исследований у одного и того же ребенка определялся по одному разу объем крови у разных детей и устанавливалась корреляционная связь между объемом крови на 1 кг массы ребенка и его возрастом. Как эти исследования, так и исследования других авторов показали, что удельный объем крови несколько уменьшается в течение первых 6 недель

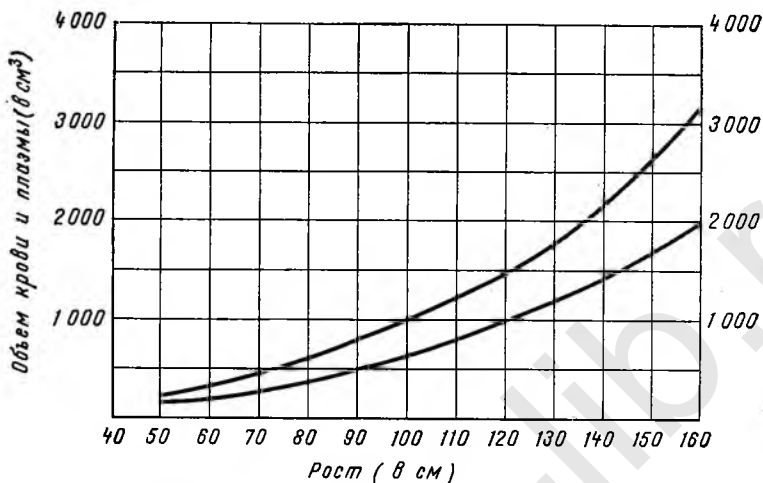


Рис. 4. Зависимости объема крови и плазмы от роста ребенка.

жизни ребенка; объем же плазмы на 1 кг веса ребенка остается в течение длительного периода практически неизменным. Он колеблется в пределах от 42 до 50 см³/кг у доношенных детей и от 55 до 62 см³/кг у недоношенных. По этим цифрам и гематокритному числу можно определять общее количество крови.

Таблица 1

Абсолютное и относительное количество крови и плазмы у детей

Возраст	По Morse, Cassels и Schlutz				По Russel			
	абсолютное количество в см³		в % от веса ребенка		абсолютное количество в см³		в % от веса ребенка	
	кровь	плазма	кровь	плазма	кровь	плазма	кровь	плазма
1 день	—	—	—	—	418	180	11,0	4,7
3 месяца	—	—	—	—	359	213	8,3	4,9
4—6 месяцев	—	—	—	—	487	273	8,0	4,8
7—9 »	—	—	—	—	574	338	8,2	4,8
9—12 »	676	426	6,9	4,4	623	379	7,3	4,4
2 года	674	395	7,2	4,3	857	502	8,1	4,7
3 »	936	571	7,7	4,7	956	542	8,5	4,8
4 »	1 246	753	7,0	4,2	1 080	625	8,0	4,6
5 лет	1 250	767	8,2	5,0	1 316	752	9,0	5,1
6 »	1 275	763	8,2	5,0	1 500	855	8,3	4,8
7 »	1 832	1 106	7,7	4,6	1 535	913	8,4	5,0
8 »	2 041	1 217	8,7	5,2	1 902	1 083	8,8	5,0
9 »	2 194	1 321	8,9	5,3	1 898	1 092	8,0	4,66
10 »	2 432	1 404	7,9	4,6	2 288	1 292	9,1	5,1
11 »	2 657	1 621	8,7	5,2	2 317	1 297	8,2	4,6
12 »	2 820	1 653	9,4	5,5	2 682	1 495	9,1	5,1
13 »	3 100	1 850	8,3	5,0	2 397	1 304	7,6	4,2
14 »	3 624	2 186	8,5	5,1	—	—	—	—
15 »	4 516	2 604	8,8	5,0	—	—	—	—

А. Ф. Тур (1963) приводит указанные в табл. 1 данные по абсолютному и относительному количеству крови и плазмы у детей разного возраста, отмечая при этом, что они не могут претендовать на безупречную верность. Тем не менее они дают представление о динамике возрастных изменений объема крови и плазмы.

Brines с соавторами (1941) исследовали зависимости количества крови и плазмы у детей от их веса, роста и поверхности тела. Они пришли к выводу, что наиболее правильным является установление зависимости этих величин от роста.

На рис. 4 приведены предложенные ими кривые объема в кубических миллиметрах крови (верхняя кривая) и плазмы (нижняя кривая) в функции выраженного в сантиметрах роста ребенка.

Уровень гемоглобина и количество эритроцитов являются важнейшими показателями системы крови. Содержание гемоглобина в крови определяется в так называемых грамм-процентах (г%); эта величина непосредственно показывает, сколько граммов гемоглобина находится в 100 см<sup>3</sup> крови. Наряду со счетом в грамм-процентах гемоглобин выражают иногда в единицах или процентах, причем за 100% в разных странах различными авторами принимается различное содержание гемоглобина: 15 г%, 16,67 г%, 17 г%, 20 г% и т. д., что затрудняет сравнение результатов разных измерений.

В настоящее время в СССР, по предложению Г. В. Девиза (1955), за 100% принят уровень гемоглобина в 16,67 г%. Эта величина близка к нормальному значению для взрослого мужчины и удобна на практике, так как переход от грамм-процентов к процентам осуществляется простым умножением на шесть ( $100 : 16,67 = 6$ ). Однако во избежание недоразумений лучше пользоваться непосредственным выражением уровня гемоглобина в грамм-процентах.

Количество гемоглобина определяется при помощи специальных приборов-гемометров. Широко распространен в гематологической практике простейший гемометр, предложенный еще в 1894 г. Sahli. Однако в последние годы переходят на определение количества гемоглобина более объективными фотоэлектроколориметрическими методами.

Количество эритроцитов определяется на 1 мм<sup>3</sup> крови. До недавнего времени счет эритроцитов вели в специальных счетных камерах путем непосредственного определения их количества в квадратах сетки, нанесенной на счетной камере. В последние годы все большее применение получают автоматические электронные приборы для определения количества эритроцитов. Одними из наиболее простых и удобных приборов подобного типа являются так называемые целлоскопы. Принцип их действия состоит в том, что находящиеся в электролитном растворе эритроциты пропускают по одному через капиллярное отверстие, врезанное в цепь электрического тока. При прохождении эритроцитов через отверстие сопротивление цепи резко увеличивается и создаются импульсы, которые суммируются электронным сумматором. Применение подобных приборов во много раз ускоряет счет эритроцитов и увеличивает его точность — погрешность не превышает 0,5—1%.

Количество эритроцитов и уровень гемоглобина подвержены значительным колебаниям в первые два года жизни ребенка, особенно в первые недели его существования. У новорожденного эти показатели зависят от многих факторов: длительности беременности, веса, состояния красной крови у матери во время беременности, времени перевязки пуповины. По данным сотрудника нашего института Л. Г. Афиной (1965), для



нормального доношенного ребенка можно принять количество эритроцитов в первый день его жизни в среднем 6 100 000 на 1 мм<sup>3</sup> при среднем квадратическом отклонении 430 000 на 1 мм<sup>3</sup>, а средний уровень гемоглобина 21,3 г% при среднем квадратическом отклонении 1,6 г%. В ближайшие после рождения дни эти величины несколько снижаются и к 9—10-му дню падают до 5 300 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> и 18,7 г% гемоглобина. У недоношенных детей показатели красной крови на 15—20% ниже, чем у доношенных.

После 2—4-й недели жизни ребенка начинается постепенное снижение не только количества гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови, но и абсолютных их значений. Наибольшее снижение наблюдается на 3—4-м месяце, когда гемоглобин падает до 11—12 г%, а количество эритроцитов становится нередко ниже 4 000 000 в 1 мм<sup>3</sup>. После этого общее количество гемоглобина начинает возрастать, но из-за продолжающегося увеличения массы крови ребенка уровень гемоглобина в грамм-процентах и эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> остаются низкими. Только со 2-го года жизни ребенка имеет место постоянный, хотя и медленный рост показателей красной крови. К 5—10 годам уровень гемоглобина достигает 13—14 г% и лишь к 14—15 годам значений порядка 15 г%, близких к нормальным для взрослых людей. У девушек в этом возрасте возможно некоторое понижение количества гемоглобина. Количество эритроцитов растет приблизительно параллельно росту гемоглобина и достигает к юношескому возрасту 4 500 000—5 000 000 на 1 мм<sup>3</sup>.

Т а б л и ц а 2

Количество эритроцитов и содержание гемоглобина у детей и взрослых

Возраст	Количество эритроцитов (в млн.) в 1 мм <sup>3</sup>		Гемоглобин, г%		Цветной показатель		Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, в пг		Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, %	Гематокрит
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ	М	М
1—2 дня	6,1	0,43	21,3	1,6	1,05	0,14	35,0	5	38	0,56
5—6 дней	5,6	0,48	19,7	1,4	1,06	0,12	35,3	4	37	0,53
9—10 »	5,3	0,33	18,7	1,3	1,06	0,10	35,3	3	37	0,50
Конец 3-й недели	4,8	0,40	16,0	2,0	1,0	0,10	33,3	3	36	0,44
» 1-го месяца	4,5	0,56	13,5	2,2	0,9	0,10	30,0	3	32	0,42
» 2-го »	4,2	0,51	12,3	1,8	0,88	0,08	29,3	3	31	0,39
» 4-го »	3,8	0,63	11,2	1,6	0,88	0,08	29,3	3	31	0,36
» 6-го »	4,0	0,63	11,0	1,9	0,83	0,07	27,0	2	31	0,35
» 8-го »	3,8	0,31	10,7	1,7	0,84	0,07	28,0	2	30	0,35
» 1-го года	3,8	0,27	10,7	1,9	0,84	0,10	28,0	3	30	0,34
» 2-го »	4,0	0,28	11,2	1,2	0,84	0,15	27,0	5	32	0,35
» 3-го »	4,2	0,30	11,8	1,2	0,85	0,15	27,3	5	34	0,35
4—5 лет	4,3	0,31	12,3	1,1	0,86	0,15	27,7	5	34	0,36
6—10 »	4,4	0,35	12,5	1,1	0,86	0,15	27,7	5	34	0,37
11—15 »	4,5	0,35	13,5	1,1	0,90	0,15	30,0	5	35	0,39
Мужчины	5,0	0,40	16	1,3	0,96	0,15	32,0	5	36	0,44
Женщины	4,5	0,38	14,5	1,2	0,96	0,15	32,0	5	33	

В табл. 2 наряду с другими показателями красной крови в первом и втором столбцах приведены возрастные изменения количества эритроцитов и гемоглобина. Таблица составлена в основном по данным нашего Института и дополнена некоторыми цифрами Й. Тодорова (1968) и Albrit-

ton (1952). В этой и последующих таблицах указаны средние значения  $M$  и там, где это было возможно и необходимо, средние квадратические отклонения  $\sigma$ . Отклонение  $\sigma$  является мерой изменчивости изучаемой величины. Как известно, отклонения от среднего значения, превышающие  $\pm(2-3)\sigma$ , крайне маловероятны. Поэтому нормальными можно считать значения рассматриваемой величины, не выходящие за пределы  $M \pm 2\sigma$ , или, с большим запасом,  $M \pm 3\sigma$ .

Изменения количества эритроцитов и гемоглобина не всегда протекают параллельно. Поэтому насыщение эритроцита гемоглобином может быть различным; это различие имеет большое значение для дифференциального диагноза анемий. Эритроциты с нормальным насыщением гемоглобином называются нормохромными, а с пониженным — гипохромными. Гиперхромных эритроцитов в действительности не существует, поскольку, как было отмечено выше, молекулы гемоглобина расположены в нормальном эритроците настолько близко друг от друга, что дальнейшее повышение концентрации гемоглобина уже невозможно. Увеличение количества гемоглобина в эритроците возможно только при увеличении его размеров при сохранении в нем нормальной концентрации гемоглобина.

В гематологической практике используют для характеристики насыщения эритроцитов гемоглобином несколько показателей.

Наиболее широкое применение получил так называемый цветной показатель крови. Он представляет собой отношение количества гемоглобина к количеству эритроцитов, деленное на нормальное значение этого же отношения. Если обозначить количество гемоглобина в грамм-процентах через  $Hb$ , а количество миллионов эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  через  $N$ , то при нормальном количестве эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  5 000 000 и нормальном уровне гемоглобина 16,67 г% у взрослого мужчины цветной показатель выразится формулой:

$$\text{Цветной показатель} = \frac{Hb}{N} : \frac{16,67}{5} = 0,3 \frac{Hb}{N},$$

или

$$\text{Цветной показатель} = 0,3 \times \frac{\text{Количество гемоглобина в г\%}}{\text{Количество эритроцитов (в млн.) в } 1 \text{ мм}^3}.$$

Так как в норме уровень гемоглобина равен не 16,67 г%, а лишь 15—15,5 г%, то нормальное значение цветного показателя равно не единице, как это получается, если за 100% шкалы гемометра принимать 15 г%, а приблизительно 0,9 с пределами колебаний от 0,8 до 1,1.

Другим распространенным показателем является среднее содержание гемоглобина в одном эритроците. Его выражают в пикограммах (пг), т. е. миллиардных частях миллиграмма ( $1 \text{ пг} = 10^{-12}\text{г}$ ). Эта величина равна, очевидно, количеству гемоглобина в граммах в  $1 \text{ мм}^3$  (т. е.  $Hb$  г%:  $100 \times 1000$ ), деленному на количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  ( $N \times 10^6$ ) и умноженному на  $10^{12}$ . Следовательно,

$$\text{Среднее содержание гемоглобина в эритроците} = 10 \frac{Hb}{N}$$

$$\text{Среднее содержание гемоглобина в эритроците} = 10 \frac{\text{Количество гемоглобина в г\%}}{\text{Количество эритроцитов (в млн.) в } 1 \text{ мм}^3}$$

Из сопоставления приведенных формул ясно, что цветной показатель равен среднему содержанию гемоглобина в эритроците, деленному на 33. Другими словами, цветной показатель равен содержанию гемоглобина

в эритроците, деленному на нормальное количество гемоглобина в эритроците, равно  $10 \frac{16,67}{5} = 33$  пг.

Таким образом, оба эти показателя по существу не отличаются друг от друга и поэтому можно ограничиться определением одного из них. Показатель «среднее содержание гемоглобина в эритроците» обладает лишь тем преимуществом, что он выражает величину, имеющую определенный физический смысл. Однако и тот, и другой показатели страдают тем недостатком, что зависят от объема эритроцита и не отражают концентрацию его гемоглобина, т. е. долю гемоглобина в общей массе эритроцита.

Более характерным показателем является так называемая средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците, представляющая собой выраженное в процентах отношение гемоглобина в одном эритроците к его объему. Этот показатель равен умноженному на 100 отношению среднего содержания гемоглобина в одном эритроците в граммах к объему эритроцита, выраженному в кубических сантиметрах. Однако проще определять его путем деления количества гемоглобина в грамм-процентах на гематокритное число  $h$ , т. е.

$$\text{Средняя концентрация гемоглобина в эритроците} = \frac{Hb \text{ г\%}}{h} \%,$$

или

$$\text{Средняя концентрация гемоглобина в эритроците} = \frac{\text{Количество гемоглобина в г\%}}{\text{Гематокритное число}} \%.$$

В норме при уровне гемоглобина 16,67 г% и гематокритном числе 0,45 средняя концентрация гемоглобина в эритроците равна  $\frac{16,67}{0,45} = 37\%$ .

Как уже было отмечено, действительная гиперхромия, т. е. средняя концентрация гемоглобина в эритроците, заметно превышающая 37%, никогда не встречается. Значения же ее существенно более низкие, ниже 31—32%, указывают на гипохромия, характерную для некоторых анемий.

Так как удельная масса эритроцитов равна не 1, а 1,097 (Cazal, 1957), то средняя концентрация гемоглобина неточно отражает долю гемоглобина в общей массе эритроцита. Эта доля будет, очевидно, в 1,097 раза меньше; в норме она равна 37 : 1,097, т. е. около 34%.

В табл. 2 приведены возрастные изменения количества эритроцитов и гемоглобина и рассмотренных выше показателей, отражающих содержание гемоглобина в эритроцитах. Кроме того, в ней приведены некоторые данные о возрастных изменениях гематокритного числа. Эти данные объединены для детей обоего пола, так как половые различия их у детей оказались статистически незначимыми.

Приведенные в табл. 2 значения уровня гемоглобина и количества эритроцитов представляют данные, найденные на основании обследования большой совокупности детей, считающихся относительно здоровыми. Однако у значительной части этих детей количество гемоглобина и эритроцитов оказалось больше средних значений, приведенных в таблице, что указывает на возможность обеспечения более высокого уровня этих показателей. Как показано в главе IV, правильным алиментарным режимом и введением в случае необходимости небольших доз лекарственного железа можно добиться заметного повышения уровня гемоглобина у детей до 3-летнего возраста, т. е. в период жизни, когда этот уровень

является наиболее низким. Поэтому следует различать средние статистические показатели, отражающие существующее положение, и оптимальные показатели, соответствующие рациональным условиям быта и питания ребенка. Нет сомнения, что в большинстве случаев можно обеспечить, особенно в СССР, уровень гемоглобина, близкий к оптимальному. Отсюда следует, что ориентация только на статистические нормы недостаточна, так как лечащий врач, рассматривая нижние их пределы как нормальные, может не принять простых мер, которые способны были бы существенно улучшить показатели красной крови.

Таким образом, следует думать об анемии и тщательно обследовать ребенка не только при уровне гемоглобина и эритроцитов, меньшем нижней границы нормальных значений, но даже в тех случаях, когда этот уровень становится ниже средних значений. Другими словами, в качестве оптимальных значений можно рекомендовать средние величины, приведенные в табл. 2. Guest с соавторами (1957) считают, что в качестве желательных показателей красной крови у детей старше 3 месяцев можно принять цифры, приведенные в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Показатели красной крови у детей по Guest с соавторами

Наименование показателей	Значения показателей
Гематокритное число	0,37
Количество эритроцитов	4,5 млн. в 1 мм <sup>3</sup>
Уровень гемоглобина	12,5 г%
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците	27,5 пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	34%

**Размеры эритроцитов.** Большое значение для диагноза и прогноза анемий имеет установление нормальных размеров эритроцитов, так как для многих анемических состояний характерны те или иные отклонения от нормы диаметра, объема и толщины эритроцитов. Наиболее наглядное представление о размерах эритроцитов дает изучение их диаметра, которое может быть произведено по окрашенным мазкам крови непосредственно путем микроскопирования. Хотя размеры форменных элементов крови, определенные в окрашенных мазках, могут несколько отличаться от действительных, эти отличия не имеют практического значения, так как размеры сравниваются с нормальными величинами, найденными тем же методом.

На основании данных измерения размеров определяют доли в процентах количества эритроцитов, имеющих разные диаметры. Откладывая по оси абсцисс значения диаметров, обычно с интервалами 0,5 мк, а по оси ординат — процент эритроцитов, имеющих данный диаметр, и соединяя полученные таким путем точки прямыми линиями, строят так называемую кривую Прайс-Джонса, имеющую важное клиническое значение. В норме у детей старше 3 лет и у взрослых она имеет форму средней кривой, рис. 5.

В последние годы разработаны электронные счетчики числа клеток, позволяющие распределять общее количество эритроцитов по их диа-

метрам. Эти счетчики снабжены дискриминаторами, которые пропускают и подсчитывают только эритроциты определенных размеров.

Если бы измерялись эритроциты одинакового возраста или не существовало возрастных изменений эритроцитов, кривые Прайс-Джонса имели бы вид нормальных кривых распределения плотностей вероятностей Гаусса. Поскольку же в крови содержатся эритроциты различного возраста, а диаметр их уменьшается по мере старения, реальное распределение кривых Прайс-Джонса отличается от нормального, в особенности при некоторых анемиях.

Основными показателями кривых распределения диаметров эритроцитов Прайс-Джонса являются средняя величина и разброс полученных значений. Средний диаметр  $D$  определяется путем суммирования всех произведений значений диаметров на их относительную частоту. В качестве меры рассеяния правильнее всего использовать общепринятый для кривых распределения показатель — среднее квадратическое отклонение. Однако поскольку подсчет его

связан с громоздкими вычислениями, предпочитают характеризовать разброс диаметров эритроцитов величиной основания кривой Прайс-Джонса, т. е. разностью между максимальным и минимальным значениями, так называемым размахом распределения.

У детей школьного возраста средний диаметр эритроцитов равен в норме 7,2—7,5 мк при размахе распределения 3—4 мк. У детей первых двух недель жизни он значительно больше — 7,9—8,2 мк; при очень большом разбросе значений разность между максимальным и минимальным диаметром достигает 6 мк. К концу первого года жизни средний диаметр эритроцитов уменьшается до 6,8—7 мк, а затем постепенно возрастает, достигая к 3 годам значений, близких к нормальным для взрослого человека.

Наряду со средним диаметром эритроцитов  $D$  (мк) размеры их характеризуются средним объемом  $V$  (мк<sup>3</sup>), средней толщиной  $b$  (мк) и, в меньшей степени средней поверхностью  $S$  (мк<sup>2</sup>).

Средний объем эритроцита в мк<sup>3</sup> определяется делением гематокритного числа на количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> и умножением на 1000<sup>3</sup> для перевода мм<sup>3</sup> в мк<sup>3</sup>. Следовательно:

$$V = 1000 \frac{h}{N} \text{ мк}^3$$

или

$$\text{Средний объем эритроцита} = 1000 \times \frac{\text{Гематокритное число}}{\text{Количество эритроцитов (в млн.) в 1 мм}^3} \text{ мк}^3.$$

Так, например, в норме для мужчины при гематокритном числе 0,44 и количестве эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> 5 млн. средний объем эритроцита равен  $1000 \times \frac{0,44}{5} = 88 \text{ мк}^3$ .

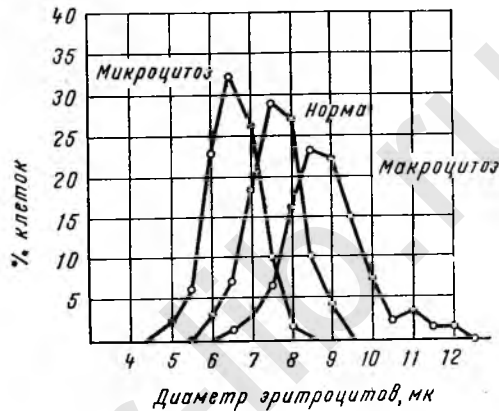


Рис. 5. Кривые Прайс-Джонса.

Толщина эритроцитов является условной величиной, поскольку эритроцит имеет сложную двояковогнутую форму. Поэтому за среднюю толщину эритроцитов принимают высоту цилиндра с диаметром и объемом, равными среднему диаметру и среднему объему эритроцитов. Эта толщина равна, очевидно, среднему объему эритроцитов, деленному на площадь круга с диаметром, равным их среднему диаметру, т. е.

$$b = \frac{4V}{\pi D^2} \text{ мк}$$

или

$$\text{Средняя толщина эритроцита} = 1,27 \frac{\text{Средний объем эритроцита (мк}^3\text{)}}{\text{Квадрат среднего диаметра эритроцитов (мк}^2\text{)}}$$

При среднем объеме эритроцитов 88 мк<sup>3</sup> и среднем диаметре 7,2 мк средняя толщина их равна  $\frac{4 \times 88}{\pi \times 7,2} = 2,16$  мк. В норме средняя толщина эритроцитов колеблется у детей школьного возраста и взрослых от 1,8 до 2,5 мк.

Существенное клиническое значение имеет так называемый сферический индекс — отношение среднего диаметра эритроцитов к их средней толщине. Сферический индекс, равный  $D/b$ , может быть выражен также через объем эритроцитов, если подставить значение  $b$  из предыдущей формулы.

$$\text{Сферический индекс} = \frac{D\pi D^2}{4V} = \frac{\pi D^3}{4V}$$

Сферический индекс колеблется в норме от 3 до 4.

Средняя поверхность эритроцитов определяется условно, исходя из тех же допущений, что и средняя толщина эритроцитов, т. е. в пред-

Т а б л и ц а 4

Размеры эритроцитов у детей

Возраст	Средний диаметр эритроцитов, мк		Средний объем эритроцитов, мк <sup>3</sup>		Средняя толщина эритроцитов, мк		Сферический индекс
	М	σ	М	σ	М	σ	
1—2 дня	8,1	0,94	106	11	2,1	0,1	3,5—4,5
5—6 дней	8,2	0,90	103	10	2,0	0,2	3,5—4,5
9—10 »	8,1	0,80	100	8	2,0	0,2	3,5—4,5
Конец 3-й недели	7,9	0,72	95	7	1,9	0,2	3,6—4,6
» 1-го месяца	7,8	0,68	90	7	1,9	0,2	3,6—4,6
» 2-го »	7,5	0,68	90	6	2,0	0,2	3,3—4,3
» 4-го »	7,4	0,64	80	6	1,9	0,2	3,4—4,4
» 6-го »	7,3	0,63	77	6	1,9	0,2	3,4—4,4
» 8-го »	7,3	0,62	77	6	1,9	0,2	3,4—4,4
» 1-го года	7,0	0,60	78	6	2,0	0,2	3,2—4,2
» 2-го »	7,2	0,54	78	6	1,9	0,2	3,3—4,3
» 3-го »	7,3	0,53	80	3	1,9	0,2	3,3—4,3
4—5 лет	7,3	0,53	80	3	1,9	0,2	3,3—4,3
6—10 »	7,3	0,52	80	3	1,9	0,2	3,3—4,3
11—15 »	7,4	0,50	84	3	2,0	0,2	3,2—4,2
Взрослые	7,5	0,50	88	4	2,0	0,2	3,2—4,2

положении цилиндрической формы эритроцитов. При этом средняя поверхность  $S$  мк<sup>2</sup> может быть выражена формулой:

$$S = \frac{\pi D^2}{2} + \pi D b \text{ мк}^2,$$

или

$$S = \frac{\pi D^2}{2} + \frac{4V}{D} \text{ мк}^2.$$

Возрастные изменения размеров эритроцитов по несколько скорректированным данным Й. Тодорова (1968) указаны в табл. 4.

### 3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ЭРИТРОЦИТОВ

**Аномалии размеров и формы эритроцитов.** При различных патологических состояниях возможны отклонения от нормы размеров, формы, окраски и структуры эритроцитов. Хотя большинство этих аномалий не является патогномичным для определенных заболеваний системы крови, выявление их весьма полезно, так как в совокупности с другими патологическими симптомами способствует постановке диагноза и позволяет судить о течении болезни. Однако клиническое значение аномалий эритроцитов может быть детально проанализировано лишь после изучения заболеваний системы крови, при которых они наблюдаются. Поэтому мы ограничимся здесь рассмотрением только сущности различных морфологических отклонений эритроцитов от нормы; значение же этих отклонений для гематологической клиники будет освещено в главах, посвященных соответствующим анемическим состояниям и их дифференциальному диагнозу.

Отклонения в размерах заключаются в появлении в крови эритроцитов большего, чем в норме, объема — так называемых макроцитов — и меньшего по сравнению с нормой объема — микроцитов. Состояние, при котором преобладают крупные эритроциты и увеличен их средний объем, называется макроцитозом, а состояние с преобладанием мелких эритроцитов и уменьшенным средним объемом — микроцитозом. При нормальных колебаниях объема эритроцитов (от 80 до 95 мк<sup>3</sup>) к макроцитам относятся эритроциты объемом более 95 мк<sup>3</sup>, а к микроцитам — объемом менее 80 мк<sup>3</sup>. Отклонения от нормальных для взрослых людей размеров эритроцитов могут быть не только патологическими, но и возрастными — у новорожденных детей в первый месяц жизни отмечается макроцитоз. Обычно о размерах эритроцитов судят по их диаметру. Макроцитами считают эритроциты диаметром более 8,5 мк, а микроцитами — с диаметром менее 6,5 мк. Наряду с этим в отдельных случаях встречаются в относительно небольшом количестве так называемые шизоциты — совсем мелкие частицы эритроцитов и гигантоциты — красные клетки очень больших размеров — до 12 мк и выше.

Большой диапазон изменений диаметров эритроцитов в мазке крови, т. е. одновременное пребывание в крови как макроцитов, так и микроцитов, называется анизоцитозом. Анизоцитоз встречается при анемических состояниях.

На рис. 6, а дан мазок крови с резким анизоцитозом; в нем встречаются как микро-, так и макроциты, а также клетки нормальных размеров — нормоциты.

Наиболее наглядно изменения диаметров эритроцитов могут быть отражены кривыми Прайс-Джонса. На приведенном выше рис. 5 показаны нормальная кривая Прайс-Джонса и кривые при макроцитозе и микроцитозе. Как видно из рисунка, при макроцитозе кривая Прайс-Джонса сдвигается вправо, при микроцитозе — влево. При анизоцитозе она была бы значительно более плоской и растянутой. В некоторых случаях встречаются двухвершинные кривые Прайс-Джонса, что указывает на существование в крови двух популяций эритроцитов с различным распределением размеров. Возможно также сочетание анизоцитоза с макроцитозом или микроцитозом.

От обычных макроцитов отличаются другие крупные красные клетки — так называемые мегалоциты. Они имеют диаметр более 10 мк, большую толщину, слегка овальные, обладают не двояковогнутой, а близкой к цилиндрической формой, вследствие чего у них отсутствует светлая центральная часть.

Аномалии формы эритроцитов весьма многообразны. При тяжелых анемиях красные клетки теряют свою нормальную относительно правильную дискообразную форму и становятся грушевидными, вытянутыми, заостренными, веретенообразными, колбообразными (рис. 6, б). Эти изменения формы эритроцитов называются пойкилоцитозом. Нередко пойкилоцитоз сочетается с анизоцитозом, т. е. имеет место так называемый анизопойкилоцитоз.

Характерными аномалиями формы эритроцитов являются сфероцитоз, овалоцитоз, мишеневидность и серповидность. Эти аномалии обусловлены чаще всего генетически, но встречаются и при ненаследственных анемиях. Сфероциты представляют собой эритроциты со значительно меньшим, чем в норме, диаметром, но с большей толщиной. Из-за этого в окрашенных мазках крови они имеют более густой цвет, без центрального просвета, присущего нормальным эритроцитам (рис. 6, в). Их форма может оставаться слегка двояковогнутой или приближаться к двояковыпуклой и даже сферической. Несмотря на уменьшение диаметра, сфероциты не являются микроцитами, так как благодаря большей толщине их объем остается нормальным или даже несколько превышает норму. Сфероциты обладают меньшей, чем обычные эритроциты, осмотической резистентностью и быстрее гемолизуются *in vitro*.

Противоположностью сфероцитов являются лептоциты или планоциты. Это очень тонкие клетки большого диаметра. Объем их из-за малой толщины ниже нормального. Вследствие тонкости слоя гемоглобина лептоциты слабо окрашены и прозрачны. Осмотическая резистентность их повышена, но механическая — ниже нормы.

Большинство позвоночных животных обладает овальными эритроцитами. Круглая дискообразная их форма свойственна только млекопитающим, за исключением мозолоногих (верблюды, ламы), имеющих овальные эритроциты. У людей овальные эритроциты встречаются в заметном количестве при некоторых анемических состояниях, а иногда в виде бессимптомной наследственной аномалии. Степень овалоцитоза характеризуется отношением большего диаметра эритроцита к меньшему. В норме нередко встречаются слегка овальные эритроциты с отношением диаметров до 1,25 и единичные с более выраженной овальностью. При овалоцитозе же это отношение диаметров может достигать у значительной части эритроцитов 2,5 и более (рис. 6, г).

В мишеневидных эритроцитах (рис. 6, д) гемоглобин сконцентрирован на периферии и в центре. Поэтому наряду с темноокрашенной периферией



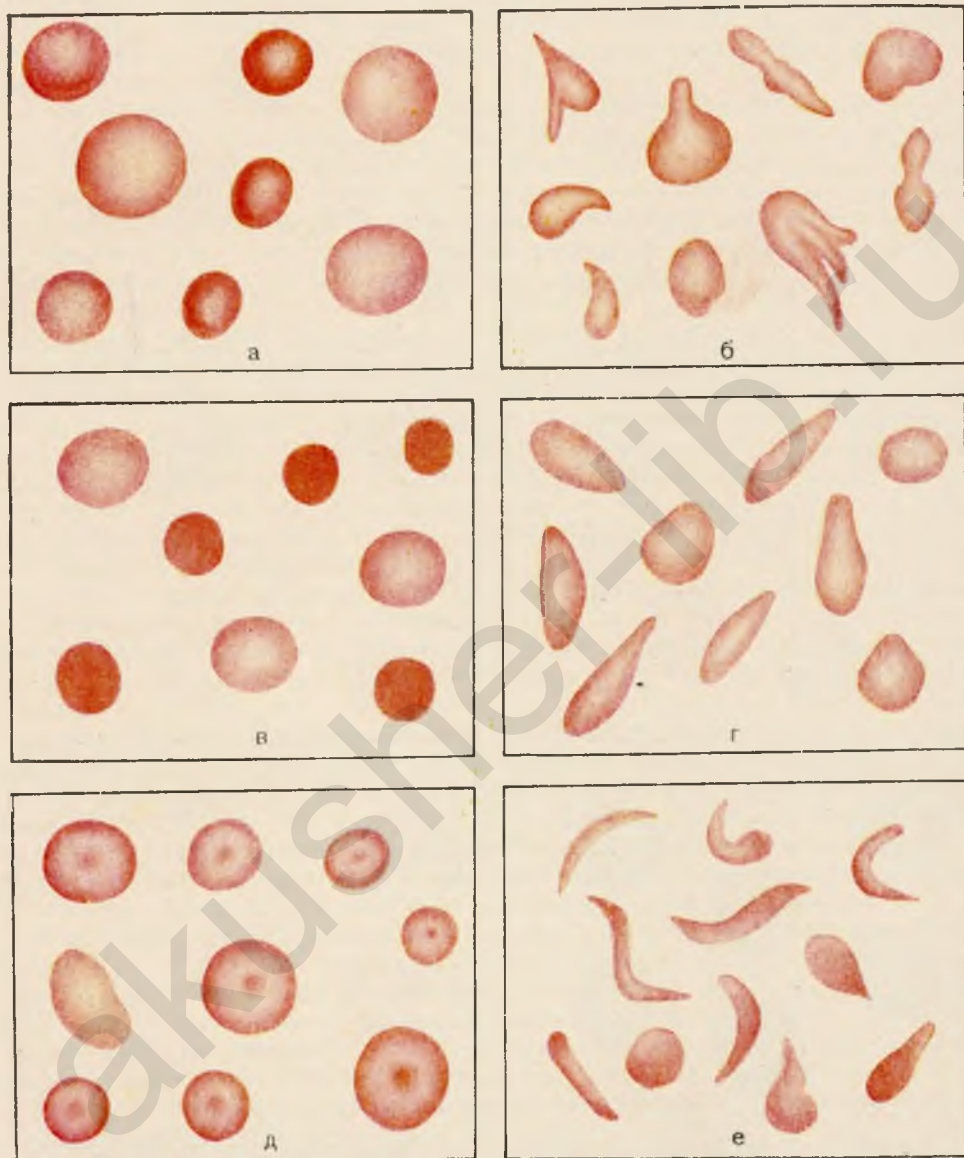


Рис. 6. Аномалии размеров и форм эритроцитов.

а — анисоцитоз; б — пойкилоцитоз; в — сфероциты; г — овалоциты; д — мишеневидные эритроциты; е — серповидные эритроциты.

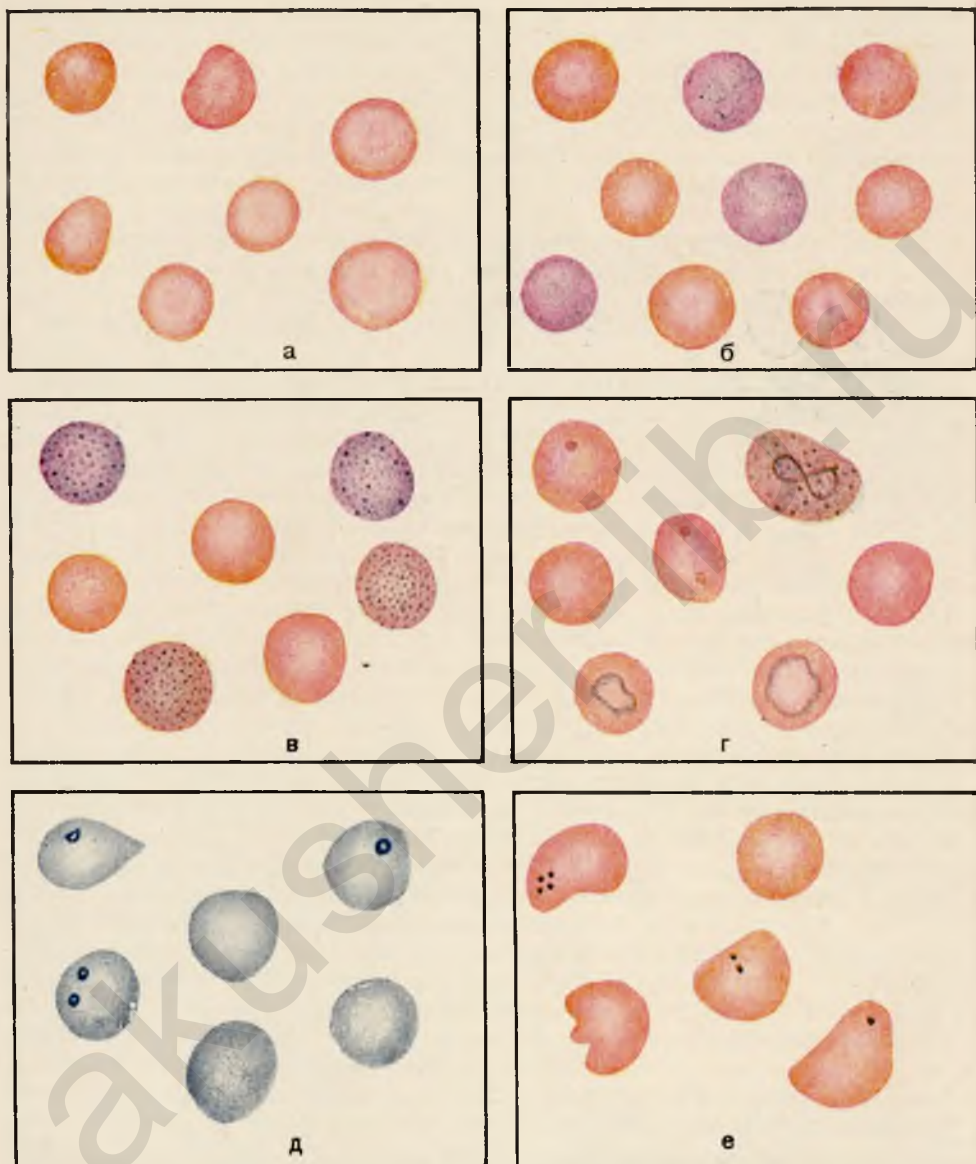


Рис. 7. Аномалии окраски и включения в эритроциты.

а — гипохромные эритроциты и анулоциты; б — полихроматофильные и ядерные эритроциты; в — базофильная зернистость эритроцитов; г — тельца Жолли и кольца Кабо; д — тельца Гейнца; е — сидероциты.

они имеют центральную темноокрашенную зону; эти зоны разделены светлым кольцом. В результате эритроциты приобретают форму, напоминающую стрелковую мишень. Толщина мишеневидных эритроцитов понижена, в центральной части они имеют небольшое утолщение. Как и у других эритроцитов малой толщины, их осмотическая резистентность выше, чем в норме.

Резко отличную от нормальной неправильную форму имеют серповидноклеточные эритроциты (рис. 6, е). Одни из них изгибаются напоdobие серпа, другие вытягиваются и принимают веретенообразный вид, третьи напоминают листья с округленными острыми или нитевидными концами. Своеобразная форма серповидноклеточных эритроцитов вызвана наличием в них особого, плохо растворимого гемоглобина; она проявляется как *in vivo*, так и *in vitro* при пониженном кислородном давлении.

Редкими видами аномалий формы эритроцитов являются клетки с зазубренной поверхностью, в мазках крови напоминающей псевдоподии, называемые акантроцитами, и похожие на них клетки с одним или несколькими шипами — репейниковые эритроциты. Эти эритроциты описаны в единичных случаях некоторых заболеваний (Bassen и Kornzweig, 1950; Schwartz и Motto, 1949; Singer и соавт., 1952). Smith (1960) указывает, что они наблюдаются и в норме у детей первых трех месяцев жизни в количестве от 2 до 6%, но при тяжелых анемиях численность их может значительно возрастать.

В мазках крови встречаются иногда тела в виде полумесяца, представляющие собой остатки лопнувших при окраске и приготовлении мазка неполноценных эритроцитов, свойственных некоторым анемиям. Если из таких тел полностью удалится гемоглобин, их называют ахроматоцитами.

**Аномалии окраски и включения в эритроциты.** Отклонения от нормы окраски эритроцитов в мазках крови касаются в первую очередь изменений ее интенсивности. Эти изменения зависят от концентрации гемоглобина в эритроцитах и от их толщины. Красные клетки с нормальной окраской называются нормохромными, с менее интенсивной — гипохромными, а с более интенсивной — гиперхромными. Значительное различие в окраске различных эритроцитов называется анизохромией.

При уменьшении концентрации гемоглобина в эритроцитах или при малой их толщине они становятся в мазках крови более бледными, чем обычные эритроциты, особенно в центральной части, т. е. гипохромными. При резком снижении содержания гемоглобина в эритроците окраска видна только в наиболее толстой периферической его части в виде тонкого кольца. Такие эритроциты называют анулоцитами.

На рис. 7, а рядом с нормальными нормохромными эритроцитами показаны гипохромные и анулоциты.

Как было отмечено ранее, сколько-нибудь существенное повышение концентрации гемоглобина в эритроците сверх нормы невозможно. Следовательно, гиперхромия возникает только за счет увеличения толщины эритроцита. Поэтому гиперхромными могут быть только макроциты (см. рис. 6, а), обладающие, как правило, большей, чем в норме, толщиной, и сфероциты (см. рис. 6, б). Они характеризуются более густым цветом и отсутствием бледной центральной части.

При некоторых анемиях изменяется не только интенсивность, но и характер окраски эритроцита. В случаях усиленного компенсаторного эритропоэза, имеющего место при многих анемиях, предстает эри-

троцитов в костном мозгу не успевают освободиться от базофильной субстанции, содержащейся в их цитоплазме. Вследствие этого при окраске эритроцита по Романовскому — Гимзе он воспринимает не только кислые краски, придающие ему красновато-розовый цвет, но и основные краски. Поэтому такой эритроцит, называемый полихроматофильным, окрашивается в дымчатый серо-фиолетовый цвет (рис. 7, б). В зависимости от относительного содержания гемоглобина и базофильной субстанции эритроцит может принимать различную окраску от красновато-розовой до сине-фиолетовой. При особенно большом количестве базофильной субстанции цвет эритроцита, называемого в этом случае базофильным, приближается к сине-голубому.

Полихроматофилия наблюдается в норме только у новорожденных и быстро исчезает ко второй половине второго месяца жизни. После этого она встречается лишь в патологических условиях и является признаком усиленной регенерации эритроцитов. Полихроматофилы близки к нормальным молодым эритроцитам — ретикулоцитам, которые будут рассмотрены в следующей главе, посвященной описанию эритропоэза. Большое количество ретикулоцитов, так же как и полихроматофилия, является признаком усиленной эритроидной активности костного мозга. При особенно напряженном эритропоэзе в периферическую кровь проникает из костного мозга даже некоторое количество ядерных эритроидных клеток — нормобластов, показанных на том же рис. 7, б, что и полихроматофилы. В периоде новорожденности ядросодержащие клетки красного ряда встречаются и в физиологических условиях, особенно в первые дни жизни.

Нормальные эритроциты, кроме ретикулоцитов, представляются в окрашенных мазках бесструктурными, без каких-либо дополнительных включений. Даже в ретикулоцитах они могут быть обнаружены лишь путем использования специальной техники (см. главу II). Однако при некоторых патологических состояниях в эритроцитах появляются аномальные включения, видимые даже в обычных мазках. Из них наибольшее значение имеет так называемая базофильная зернистость, характерная для ряда анемий и интоксикаций, которая проявляется в виде круглых сине-фиолетовых или темно-синих пятнышек различной величины, расположенных преимущественно ближе к периферии эритроцита (рис. 7, в). Они являются, по-видимому, остатками рибонуклеиновых кислот и свидетельствуют о незрелости эритроцитов.

При анемических состояниях встречаются иногда своеобразные включения — тельца Жолли и кольца Кабо (рис. 7, г). Тельца Жолли представляют собой маленькие (размером 1—2 мк), круглые, красящиеся по Романовскому — Гимзе в густой фиолетово-красный цвет включения в эритроциты. Hutchinson и Ferguson-Smith (1959) приписывают их появление ненормальным митозам в последних стадиях эритропоэза, при которых отдельные хромосомы или группы хромосом не включаются в ядро и остаются свободными в цитоплазме. Они в какой-то мере связаны с функциональным состоянием селезенки. Кольца Кабо являются базофильными линиями, имеющими форму окружности, эллипса, восьмерки, иногда ракетки, розовато-красного или розовато-фиолетового цвета.

В отличие от перечисленных включений в эритроциты тельца Гейнца не видны при обычной окраске по Романовскому — Гимзе. Их можно обнаружить разными способами, например, путем суправитальной окраски бриллианткрезилблау или метиловым фиолетовым. Они представляют

собой круглые или неправильной формы синеватые гранулы размером 1—2 мк, расположенные на и около периферии эритроцита (рис. 7, *д*). Тельца Гейнца имеют белковую природу и представляют собой денатурированные липопротеины стромы эритроцитов (Й. Тодоров, 1968; Smith, 1960). Они являются результатом серьезного повреждения, чаще всего токсического, красных клеток.

Особое место среди эритроцитов с различными включениями занимают сидероциты, в которых содержится одна или несколько гранул негемс-глобинного железа (рис. 7, *е*). В норме количество их в крови очень мало — меньше одной тысячной. При некоторых заболеваниях, особенно влекущих за собой избыточное отложение железа в организме, количество их значительно увеличивается. Этот вопрос будет освещен подробнее в главе о железодефицитных анемиях (см. главу IV).

# ОБРАЗОВАНИЕ И РАЗРУШЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

## 1. РАЗРУШЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

**Эритроцитарный баланс в организме.** Процессы образования и разрушения эритроцитов, непрерывно происходящие в живом организме, сбалансированы в нормальных условиях таким образом, что количество эритроцитов автоматически поддерживается на определенном, неизменном уровне. Являясь живыми клетками, эритроциты подвержены старению и гибели, вследствие чего ежедневно из циркулирующей крови выбывает огромное их количество, измеряемое сотнями миллиардов. Для обеспечения жизнедеятельности организма необходимо непрерывно пополнять эту убыль, регенерировать такое же количество эритроцитов, какое выбывает из циркуляции вследствие их разрушения.

В этом процессе жизни, гибели и регенерации эритроцитов существует исключительная ритмичность и автоматичность, приводящие к эритроцитарному равновесию, т. е. к сохранению стабильного количества эритроцитов в организме. Основным условием этого равновесия является равенство между продукцией и разрушением эритроцитов. Поддержание эритроцитарного равновесия осуществляется благодаря тому, что в организме имеются механизмы, усиливающие интенсивность эритропоэза при уменьшении числа эритроцитов и снижающие эритропоэз при увеличении их количества.

При заболеваниях системы крови большое значение имеют количественные изменения уровня эритроцитов, вызванные нарушением нормального эритроцитарного равновесия. У детей в подавляющем большинстве случаев эти изменения развиваются в направлении снижения количества эритроцитов, т. е. приводят к анемическим состояниям, и лишь исключительно редко — в направлении повышения уровня эритроцитов.

Изучение эритрокинетики, т. е. нормального состояния эритроцитарного равновесия и причин его нарушения, динамики изменений гемолиза, эритропоэза и количества эритроцитов и эритроцитарного баланса в патологических условиях является чрезвычайно важным для понимания сущности различных анемических состояний. Для этой цели необходимо прежде всего подробно рассмотреть факторы, определяющие эритроцитарный баланс в организме, интенсивность разрушения эритроцитов и интенсивность их образования.

**Причины разрушения эритроцитов.** Прекращение жизнедеятельности эритроцитов может быть обусловлено двумя причинами. Первой из них является старение, вызывающее постепенное истощение жизненных элементов в эритроците и приводящее к его разрушению через определенный срок после поступления в циркулирующую кровь. Второй возможной причиной гибели эритроцитов являются различные случайные повре-

ждения и травмы, связанные с прохождением эритроцита через сосуды и органы, а также с физико-химическими и иммунологическими условиями среды (Eadie и Brown, 1955; Baar, 1945; Nizet, 1947). Случайное разрушение особенно усиливается при некоторых патологических состояниях, при которых в крови появляются агрессивные факторы иммунного или токсического происхождения, а также при кровопотерях.

Причины разрушения эритроцитов вследствие старения до сих пор еще точно не установлены. Они заключаются, по-видимому, в сочетании «внутреннего» и «внешнего» износа. Внутренний износ связан с постепенным истощением имеющегося в эритроците запаса ферментов и понижением их активности. Поддержание структуры и осуществление его функций связано с потреблением энергии; единственным источником этой энергии является метаболизм глюкозы, в процессе которого продуцируются энергоемкие фосфатные соединения. Со старением эритроцитов снижается активность ферментов, уменьшается интенсивность синтеза фосфатных соединений и других продуктов метаболического цикла. Из-за этого происходят изменения поверхности эритроцита, уменьшается содержание калия, снижается его стойкость по отношению к внешним воздействиям. В результате всех этих изменений и истощения источников энергии наступает гибель эритроцита.

Внешний износ заключается в постепенном износе мембраны эритроцита в процессе его существования в циркулирующей крови. Как указывает Danon (1966), в настоящее время еще нельзя установить, что раньше приводит к разрушению эритроцитов — ферментативная недостаточность или структурные изменения и износ. Однако следует полагать, что оба эти процесса идут параллельно и приблизительно одновременно приводят эритроцит к гибели. Предельный возраст эритроцита, после которого он разрушается вследствие старения, равен приблизительно 120 суткам.

Возможные причины случайного разрушения эритроцита, т. е. разрушения его ранее достижения предельного возраста, многообразны, хотя далеко не ясно, в какой степени они могут вызывать разрушение эритроцитов. В нормальной крови содержатся литические вещества: мыла, возникающие из пищевых жиров (Johnson, 1944), различные желчные соли, гемолитические вещества тканевого происхождения (Ponder, 1948). Вопрос о возможности гибели эритроцитов, не достигших предельного возраста, в процессе циркуляции остается спорным — при прохождении через узкие сосуды эритроциты несомненно испытывают механические воздействия, но средняя скорость эритроцитов невелика и величина этих воздействий не может быть особенно значительной. Причиной преждевременной гибели эритроцитов является также неодинаковая длительность жизни различных эритроцитов; поскольку эта длительность жизни может быть различной, т. е. по существу случайной, гибель эритроцитов в различное время после их появления в крови эквивалентна случайному разрушению.

Как уже было отмечено, в патологических условиях при различных гемолитических анемиях значительно увеличивается интенсивность разрушения эритроцитов. При анемиях, вызванных наследственными аномалиями эритроцитов, это увеличение происходит преимущественно вследствие более быстрого старения эритроцитов. При анемиях же, обусловленных наличием в крови противоэритроцитарных агрессивных факторов как иммунной, так и неиммунной природы, резко усиливается случайное разрушение.

В физиологических условиях поврежденные или разрушенные вследствие старения или других причин эритроциты удаляются из циркулирующей крови клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в основном селезенки, костного мозга и печени, т. е. путем внутриклеточного гемолиза. Большую роль играют при этом эритрофагоцитоз в селезенке и литические факторы плазмы и тканей. При анемиях в зависимости от формы анемии имеет место либо повышенное разрушение эритроцитов в клетках ретикуло-эндотелия, либо непосредственный их гемолиз в сосудистом русле.

**Продукты распада эритроцитов.** Вслед за разрушением стромы эритроцитов происходит распад гемоглобина. После разрыва под влиянием окисления протопорфиринового кольца образуется неустойчивый зеленый железо-белковый комплекс — холеглобин, псевдоглобин или вердоглобин, состоящий из биливердина, железа и глобина. От него в первую очередь отщепляется железо, содержавшееся в гемоглобине. Это железо, связываясь с  $\beta_1$ -глобулином плазмы, переносится с кровью в костный мозг, где утилизируется для образования новых эритроцитов. При избытке железа оно откладывается в печени, селезенке и других органах.

Следующим этапом является выделение глобиновой части из оставшегося после освобождения железа биливердино-глобинового соединения и восстановление биливердина в билирубин. Это отделение глобина и образование билирубина осуществляется в ретикуло-эндотелиальной системе — селезенке, печени, костном мозгу, лимфатических узлах, соединительной ткани — и является последним этапом происходящих в ней процессов разрушения гемоглобина. Освобождающийся глобин распадается, возвращается в аминокислотный фонд организма и используется в дальнейшем для гемоглобинообразования. Таким образом, при разрушении гемоглобина организм удерживает железо и белок, необходимые для регенерации эритроцитов, освобождаясь в то же время от ненужных ему продуктов распада.

Билирубин поступает из ретикуло-эндотелиальной системы в кровь в форме так называемого непрямого или свободного билирубина. Он не поляризуется и не растворяется в воде. Непрямой билирубин связывается альбуминами плазмы в коллоидальный раствор и таким образом не может пройти в мочу через почечные фильтры. Если количество билирубина превосходит связывающую способность альбуминов плазмы, он переходит в ткани, где также вступает в связь с альбуминами.

В физиологических условиях непрямого билирубин соединяется в печени с глюкуроновой кислотой, образуя в основном билирубиндиглюкуронид и в небольшом количестве — моноглюкуронид. Эти близкие по структуре соединения, представляющие собой так называемый прямой билирубин, являются водорастворимыми, что позволяет им переходить в желчь через почечный фильтр. Соединение непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой возможно только в присутствии ферментов дегидрогеназы и глюкуронил-трансферазы.

Нормальное содержание непрямого билирубина в плазме невелико; оно колеблется от 0,5 до 0,8 мг%. При некоторых гемолитических анемиях уровень его значительно возрастает до 1—3 мг%, редко — до 5 мг%. Лишь при гемолитических анемиях у новорожденных, незрелая печень которых неспособна выводить билирубин из организма, уровень непрямого билирубина может достигать очень высоких значений до 20 мг% и больше, представляющих из-за его токсичности непосредственную опасность для жизни ребенка.



Качественно непрямой и прямой билирубин могут быть дифференцированы посредством реакции ван ден Берга. Эта реакция основана на том, что при прямом соединении сыворотки или другого содержащего билирубин раствора с диатизированной сульфаниловой кислотой прямой билирубин быстро дает розовато-фиолетовую окраску, а непрямой билирубин дает такую реакцию только после прибавления спирта. Эту же реакцию можно использовать и для количественного определения содержания билирубина путем колориметрирования (И. Тодоров, 1968). В норме прямой билирубин содержится в плазме в минимальных количествах, не превышающих 0,2 мг%.

Прямой билирубин выводится с желчью в кишечник, где подвергается действию кишечной флоры, восстанавливающей его через ряд промежуточных продуктов до стадии уробилиногенов. Часть уробилиногена непосредственно выводится с каловыми массами, а другая часть — снова всасывается в толстых кишках, попадает через кровь в печень, а затем выводится с желчью. Большая часть уробилиногена покидает организм с калом и лишь незначительная часть — с мочой. Выведенный с калом и мочой бесцветный уробилиноген окисляется кислородом воздуха в окрашенный уробилин или стеркобилин, вызывающий потемнение кала и мочи.

Количество уробилиногена в кале и моче в известной мере отражает количество разрушенного гемоглобина, с увеличением которого усиливается выделение уробилиногена. При распаде одного грамма гемоглобина образуется 35 мг билирубина, превращающегося в конечном счете в уробилиноген. Наблюдаемое в норме количество уробилиногена оказывается на 10—20% больше, по-видимому, из-за того, что некоторое количество желчных пигментов образуется не в результате распада гемоглобина, а поступает из других гемопротеинов. Следовательно, каждому грамму распавшегося гемоглобина теоретически должно соответствовать выделение приблизительно 40 мг уробилиногенов. Исходя из этих соотношений, Mills и Mason (1952) считают, что в среднем с калом у детей до 1 года выделяется в сутки около 4 мг уробилиногена, а у детей в возрасте 10—14 лет — около 50 мг.

Однако в действительности количество уробилиногена зависит в значительной мере от состояния печени и ее желчевыделительной способности. Кроме того, желчные пигменты могут подвергаться в организме настолько глубокому расщеплению, что образовавшиеся продукты не поддаются количественному определению. Поэтому возможны значительные расхождения между действительным выделением уробилиногена и количеством его, теоретически соответствующим разрушению гемоглобина. При одной и той же интенсивности гемолиза количество уробилиногена может изменяться в очень широких пределах; Watson (1936) указывает, что суточное его выделение колеблется у взрослого человека от 40 до 280 мг. Ясно, что вследствие всех этих обстоятельств определение суточного количества выведенных из организма уробилиногенов может лишь качественно, но не количественно отражать процесс ежедневного разрушения гемоглобина, т. е. интенсивность гемолиза.

**Длительность жизни эритроцитов.** Время пребывания эритроцита в циркулирующей крови, т. е. продолжительность его жизни, является важным фактором, от которого непосредственно зависит интенсивность разрушения эритроцитов.

Нормальная длительность жизни эритроцитов имеет место не только в физиологических условиях, но и при заболеваниях, не вызывающих усиления гемолиза. При тех формах анемии, которые характеризуются

повышенной интенсивностью разрушения эритроцитов, она сокращена, нередко весьма значительно. Ни при каких известных в настоящее время условиях длительность жизни эритроцитов человека не превышает нормальных ее значений. У некоторых животных она увеличивается в период зимней спячки (А. А. Липац, 1967).

Для суждения о патогенезе анемии необходимо сравнивать длительность жизни эритроцитов при этой анемии с нормальной. Однако, несмотря на то, что уже более полутора столетий вопрос о длительности жизни эритроцитов человека привлекает внимание медиков и биологов, до настоящего времени не существует единого мнения по вопросу о нормальных ее значениях. Хотя за последние десятилетия были проведены многочисленные исследования значительно более точными, чем ранее, методами, разными авторами получены резко различающиеся данные о длительности жизни эритроцитов человека, в пределах от 40 до 200 суток. Такое расхождение результатов исследований вызвано рядом причин — различием применяемых методов, не всегда правильной интерпретацией полученных данных и даже различным толкованием понятия «длительность жизни эритроцитов».

При рассмотрении вопроса о длительности жизни эритроцитов следует различать максимальную и среднюю длительность их жизни. Первая из них представляет собой наибольшее время пребывания в циркулирующей крови наиболее долговечных эритроцитов, вторая же — среднее арифметическое значение времени жизни всех генерируемых костным мозгом эритроцитов. При постоянном уровне эритроцитов выраженная в сутках средняя продолжительность их жизни равна, очевидно, частному от деления общего количества эритроцитов на число их, разрушающихся в течение одних суток. Различие между этими двумя величинами вызвано тем, что не все эритроциты имеют одинаковую продолжительность жизни.

Продолжительность жизни различных эритроцитов может быть неодинаковой по двум причинам. Первая из них заключается в том, что вследствие возможных, хотя бы незначительных отличий, возникающих в процессе формирования даже вполне нормальных эритроцитов, предельная их длительность жизни по условиям старения может несколько различаться. Здесь не приходится ожидать широкого размаха отклонений, так как благодаря простоте структуры эритроцитов врожденные различия между ними не должны быть значительными. Второй причиной неодинаковой длительности жизни эритроцитов является случайное их разрушение, из-за которого часть, а в некоторых патологических условиях и большинство эритроцитов не доживает до предельного по старению возраста и погибает в разные сроки после выхода в циркулирующую кровь. С точки зрения эритрокинетики разрушение, подобное случайному, имеет место и в том случае, если костный мозг генерирует наряду с нормальными эритроцитами также эритроциты, обладающие различной, меньшей, чем нормальная, длительностью жизни по условиям старения.

Чтобы учесть влияние на разрушение эритроцитов обоих факторов — процесса старения и случайного разрушения — целесообразно использовать два понятия: среднюю и потенциальную длительность жизни эритроцитов. Потенциальная длительность жизни характеризует тот срок жизни, который имел бы место при полном отсутствии случайного разрушения и отсутствии эритроцитов с резко укороченным периодом старения. Так как этот срок жизни также не является одинаковым для всех эритроцитов, то под потенциальной длительностью жизни следует понимать не максимальное время жизни, достигаемое лишь отдельными

эритроцитами, а среднее значение продолжительности их жизни, которое имело бы место при отсутствии случайного разрушения.

Таким образом, следует различать три понятия длительности жизни эритроцитов: 1) максимальная длительность жизни; 2) потенциальная длительность жизни; 3) средняя длительность жизни.

Величины максимальной и потенциальной продолжительности жизни эритроцитов различаются незначительно. Поэтому при изучении длительности жизни эритроцитов можно ограничиться определением потенциальной и средней длительности жизни. Особенно большое практическое значение имеет средняя длительность жизни, так как ею определяется интенсивность разрушения эритроцитов, т. е. количество эритроцитов, покидающее ежесуточно циркулирующую кровь.

В последние годы все более утверждается мнение, что длительность жизни эритроцитов колеблется от 110 до 125 суток, в среднем 120 суток. Как показал проведенный нами подробный анализ (Е. Н. Мосягина, 1962), эта цифра справедлива лишь по отношению к потенциальной длительности жизни эритроцитов человека, которая действительно может быть принята равной 120 суткам. Что же касается средней продолжительности жизни эритроцитов, то она значительно меньше и, согласно проведенным нами исследованиям, может быть принята равной 60—80 суткам. Хотя эта цифра противоречит широко распространенному представлению о том, что и средняя нормальная длительность жизни эритроцитов равна 120 суткам, проведенный нами подробный анализ этого вопроса показал правильность меньших значений. К тому же мнение о более низкой, чем 120 суток, средней (но не максимальной или потенциальной) длительности жизни эритроцитов высказывают и многие другие авторы: Вагг и соавт., 1963; Nizet, 1947; Hughes Jones и Mollison, 1956, и др.

Вопрос о продолжительности жизни эритроцитов у детей в различные возрастные периоды был исследован значительно менее широко, чем у взрослых. Однако проведенные немногочисленные исследования (Е. Н. Мосягина и Н. В. Мызина, 1965; Kunzer, 1955; Seip, 1956; Remenčik и соавт., 1958) позволяют считать, что длительность жизни эритроцитов у детей практически такая же, как у взрослых. Исключение составляет период новорожденности, когда продолжительность жизни эритроцитов несколько ниже нормы, по-видимому, из-за преобладания фетального гемоглобина (Hollingsworth, 1955; Mollison и соавт., 1950; Suderman и соавт., 1957).

## 2. ЭРИТРОПОЭЗ

**Эмбриональный эритропоэз.** Прежде чем перейти к изучению нормального эритропоэза ребенка, целесообразно рассмотреть эволюцию эмбрионального эритропоэза, в известной мере характеризующую взаимодействие организма матери и плода, а также состояние системы крови у новорожденных. Развитие этого эритропоэза может быть подразделено на три этапа: мезодермальный, печеночно-селезеночный и костномозговой. Различные этапы эмбрионального кроветворения не разграничены строго, а постепенно сменяют друг друга.

На 2—3-й неделе жизни плода появляются первые признаки гемопоэза в виде кровяных островков, скоплений мезенхимных клеток в стенках желточного мешка. Из этих островков развиваются первые, примитивные красные клетки, которые резко отличаются от нормальных эритроцитов:

имеют овальную форму, большие размеры, объем 180—240 мк<sup>3</sup>, диаметр 16—18 мк. Количество этих клеток составляет 300 000—350 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови; они обладают ядром и обильной базофильной и особенно ортохроматической цитоплазмой. Это — мегалобласты Эрлиха, которые отличаются от патологических мегалобластов взрослых своими функциями и цитохимическими свойствами (И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, 1962). Количество островков постепенно увеличивается, и они распространяются по всей мезенхиме. Клетки островков на периферии уплощаются, образуя клеточную мембрану. Этот начальный период кроветворения называется мезодермальным, он характеризуется внутрисосудистым эритропоэзом. По мере развития эритропоэза в этих клетках начинается образование гемоглобина.

Начиная со 2-го месяца жизни плода постепенно развивается печеночно-селезеночное кроветворение. К концу 2-го месяца основным центром эритропоэза становится печень, а на 3-м месяце практически заканчивается мезодермальный эритропоэз. Кроветворение в печени происходит уже вне сосудов в островках мезенхимы клеток, расположенных между печеночными клетками. Мегалобласты постепенно замещаются эритробластами более правильной формы, приближающимися к нормальным. Диаметр их уменьшается до 10,5 мк к 10 неделям и до 8,8 мк к 22-й неделе (Walker и Turnbull, 1953), а количество увеличивается соответственно до 1,5—3 млн. на 1 мм<sup>3</sup> крови при уровне гемоглобина 5 и 15 г% (Turnbull и Walker, 1955). Эритробласты этого периода пролиферируют и дифференцируются тем же путем, что и у взрослых, проходя те же стадии развития. Они отличаются лишь остатками ядер и базофильной пунктацией. Интенсивность кроветворения в печени снижается с 5-го месяца, но небольшие островки печеночного кроветворения сохраняются вплоть до рождения ребенка.

С 5-го месяца наряду с печенью принимает участие в кроветворении и селезенка, но в меньшей степени, чем печень, и всего лишь в течение 2—3 месяцев.

Третий и последний этап эмбрионального эритропоэза — костномозговой — начинается на 4-м месяце жизни плода в недифференцированной мезенхиме, заполняющей костномозговое пространство, образующееся путем резорбции хряща, из которого состоит скелет зародыша. В дальнейшем по мере развития скелета эта мезенхима превращается в красный костный мозг, который становится главным очагом кроветворения. К концу 6-го месяца приблизительно половина эритропоэза приходится на костный мозг, а к моменту рождения ребенка он обеспечивает всю продукцию эритроцитов. В это время все кости заполнены костным мозгом, объем которого составляет от  $\frac{1}{2}$  до  $\frac{2}{3}$  объема печени (Б. Ф. Шаган, 1966). Жир появляется в костях в норме лишь к 5—7 годам.

Ядерные эритробласты, превалирующие на протяжении первых двух месяцев внутриутробной жизни, вытесняются безъядерными и к половине 3-го месяца эритробласты составляют лишь 8% всего количества эритроцитов (Wintrobe, 1961). В первой трети жизни плода большинство эритроцитов является ретикулоцитами; относительное количество ретикулоцитов быстро падает к концу внутриутробного существования. По данным Turnbull и Walker, 1955, оно равно 80% на 10-й неделе жизни плода, 20—40% — на 14-й неделе, 10% — на 25-й неделе; на 36-й неделе остается лишь 0,7—5,4% ретикулоцитов.

Существенной чертой эмбрионального эритропоэза является отличие гемоглобина эритроцитов плода, так называемого фетального гемогло-

бина, обозначаемого буквой F (Foetal), от гемоглобина взрослых людей, обозначаемого буквой A (Adult). Кроме того, между 7-й и 12-й неделей у плода встречается так называемый примитивный гемоглобин — P (Primitive). В недавнее время были выделены еще два типа примитивного гемоглобина Gower 1 и Gower 2, характерные для самых первых стадий жизни плода (Huehns и соавт., 1964). Но свойства этих гемоглобинов еще недостаточно ясны.

Фетальный гемоглобин отличается от нормального гемоглобина взрослых своей большой резистентностью по отношению к щелочам и меньшей — в отношении температурных воздействий. Он обладает несколько меньшей электрофоретической подвижностью, чем гемоглобин взрослых. При большом количестве фетального гемоглобина легче возникает метгемоглобинемия.

Вначале эритроциты плода содержат только фетальный гемоглобин; лишь с 12-й недели начинает вырабатываться также гемоглобин А. В течение всей эмбриональной жизни преобладает фетальный гемоглобин, и еще на 35-й неделе он составляет около 90% всего гемоглобина (Abrahamov с соавт., 1956). Затем содержание его начинает уменьшаться.

Cook с соавторами (1957) показали, что количество фетального гемоглобина при рождении тем больше, чем раньше родился ребенок, и что по относительному количеству фетального гемоглобина можно судить о степени доношенности ребенка. Они считают, что после 34-й недели, когда доля фетального гемоглобина равна приблизительно 90%, эта доля начинает падать на 3—4% еженедельно. При рождении фетальный гемоглобин составляет от 45 до 90% всего гемоглобина, а затем количество его быстро уменьшается. В норме к году остается 15% фетального гемоглобина, к 2 годам — 5%, а к 3 годам и старше — несколько менее 2%.

Высказывались мнения, что фетальный гемоглобин обладает большей, чем нормальный гемоглобин, способностью абсорбировать кислород при низких давлениях и отдавать углекислоту. Этому благоприятствует сдвиг кривых диссоциаций кислорода и углекислого газа влево по сравнению с нормальным гемоглобином (Eastman и соавт., 1933; MacCorthy, 1943). Однако предположение о большом родстве с кислородом фетального гемоглобина, по-видимому, не подтвердилось (Allen и соавт., 1953). Возможно, что это свойство, приписываемое фетальному гемоглобину, определяется какими-либо иными факторами.

**Нормобластический эритропоэз.** По принятой в СССР и признанной большинством гематологов других стран унитарной теории кроветворения все форменные элементы периферической крови образуются из единой родоначальной ретикуло-эндотелиальной клетки. По номенклатуре клеток крови И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева (1962), которой мы будем придерживаться, родоначальная клетка костного мозга обозначается как гемоцитобласт. Из этой клетки возникают родоначальные клетки эритропоэза — эритробласты, которые после ряда стадий дифференциации и пролиферации превращаются в клетки периферической крови — эритроциты (рис. 8, 9).

Весь процесс созревания эритроидных клеток происходит в костном мозгу, за исключением последней его стадии — превращения ретикулоцитов в зрелые эритроциты. Для построения эритроцитов необходимо поступление в костный мозг достаточного количества веществ, входящих в состав эритроцитов, и ряда катализаторов. Наибольшее значение для эритропоэза имеют те из них, которые участвуют в синтезе гемоглобина: аминокислоты, железо, медь, кобальт, цинк и другие металлы, витамин В<sub>12</sub>.

фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, рибофлавин, пиридоксин и др. При дефиците этих веществ развивается анемия, которая может быть ликвидирована только путем усиленного их введения с пищей или с лекарственными препаратами.

Аминокислоты являются основой глобиновой части гемоглобина, составляющей 96% его молекулы. Поскольку образование гемоглобина имеет преимущественное значение перед потреблением белка для других нужд организма, эритропоэз обеспечивается белками в первую очередь, даже при общем его дефиците и малой концентрации в плазме. Важнейшая



Рис. 8. Деление эритроцитных клеток (схема).

роль железа в эритропоэзе определяется тем, что оно, входя в состав гема, обеспечивает перенос кислорода и углекислоты. Медь способствует мобилизации железа в тканях и использованию его для образования гема. Витамин В<sub>12</sub> во взаимодействии с фолиевой кислотой участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и других веществ, необходимых для нормального деления и созревания эритроидных клеток (Н. В. Мясничева, 1966).

Процесс образования эритроцитов протекает в направлении деления клеток красного ряда костного мозга и изменения их морфологии и биохимии. Важнейшими из этих изменений являются накопление гемоглобина и освобождение от ядра, которым обладают все эритроидные

клетки костного мозга, кроме ретикулоцитов. Как было показано радиоавтографическими исследованиями, синтез составных частей молекулы гемоглобина начинается с ранних стадий развития эритроцита (А. А. Липац, 1960). На этих стадиях незрелые клетки обладают крупным ядром, содержащим значительное количество дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), являющейся носителем генетической информации, относящейся к эритроцитам. Ядерная ДНК управляет синтезом рибонуклеиновой кислоты (РНК) цитоплазмы, определяющей последовательность аминокислот белковой части эритроцитов и весь процесс синтеза гемоглобина. РНК обуславливает диффузную базофильность цитоплазмы клеток. По мере созревания эритроидных клеток исчезает вместе с ядром ДНК и постепенно снижается содержание РНК, а следовательно, и базофильность. Одновременно нарастает количество гемоглобина, цитоплазма становится полихроматофильной и, наконец, с исчезновением РНК и прекращением синтеза гемоглобина — оксифильной. Щелочная фосфатаза, которая концентрируется вокруг ядер клеток на поздних стадиях их



Рис. 9. Клетки нормобластического эритропоэза.

а — эритробласт; б — пронормобласт; в — базофильный нормобласт; г — полихроматофильный нормобласт; д — оксифильный нормобласт; е — эритроцит (нормоцит).

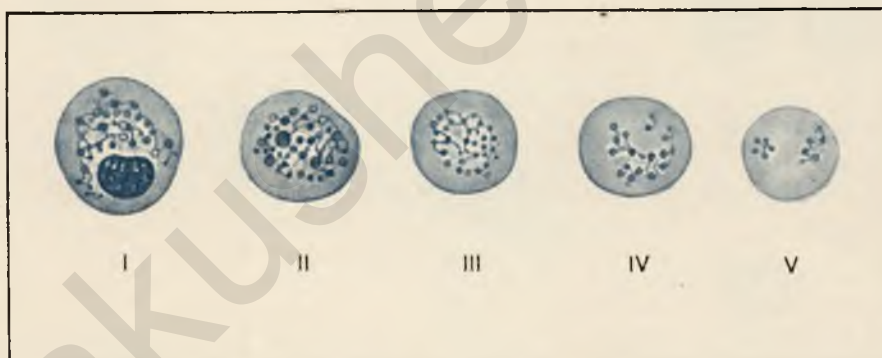


Рис. 10. Ретикулоциты.



Рис. 14. Клетки мегалобластического эритропоэза.  
 а — промегалобласт; б — базофильный мегалобласт; в — полихроматофильный мегалобласт; г, д — оксифильные мегалобласты; е — мегалоцит.

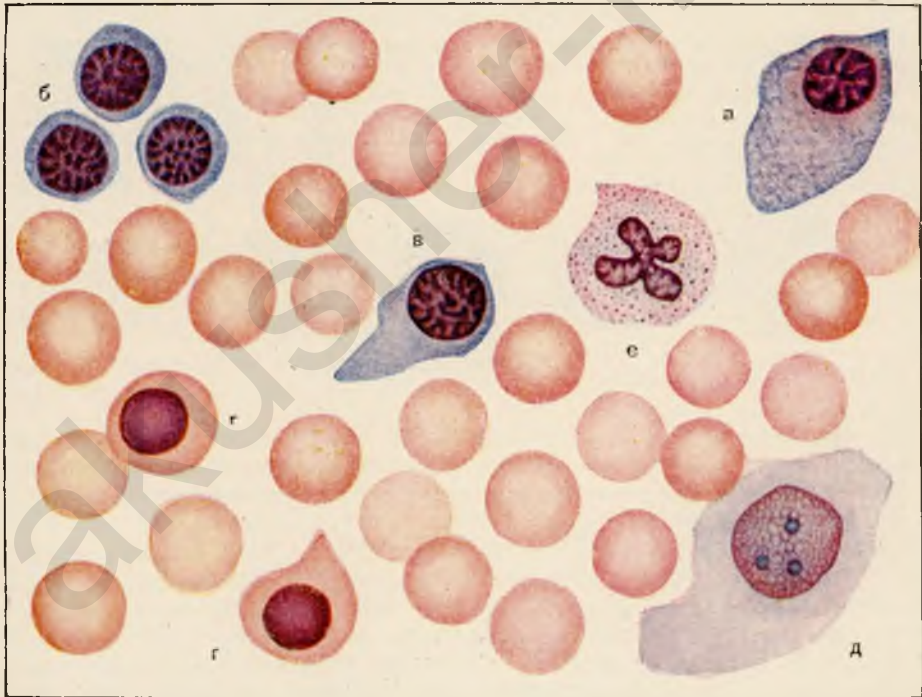


Рис. 16. Костный мозг при апластической анемии.  
 а — плазматическая клетка; б — скопление лимфоцитов; в — лимфоретикулярная клетка; г — нормобласты; д — большая ретикулярная клетка; е — сегментоядерный нейтрофил.



развития, способствует сморщиванию ядра клетки (пикнозу), его распаду на отдельные части и выталкиванию.

Самой ранней предстадией эритроцита является эритробласт (рис. 9, а). Это — крупная клетка диаметром 16—20 мк с большим круглым или овальным ядром диаметром 12—14 мк. Хроматин располагается в ядре в виде нежного, равномерно и правильно расположенного сплетения тонких нитей. В нем наблюдается одна или несколько нуклеол. Цитоплазма окружает ядро в виде тонкой оболочки толщиной 1—3 мк; она окрашивается в ярко-синий цвет с фиолетовым оттенком и с более светлой розоватой окраской прилегающей к ядру зоны. Интенсивная базофильная окраска вызвана большим содержанием РНК. В протоплазме эритробласта полностью отсутствует гемоглобин.

Эритробласт, как и дальнейшие ядросодержащие эритроидные клетки, делится посредством митозов. До обезьядривания они проходят пять митотических циклов. Все митозы, начиная со второго, бесспорно, являются симметричными, т. е. приводят к образованию двух одинаковых клеток с ядрами, вдвое меньшего объема, чем у предшествующей клетки. В отношении же первого митоза, т. е. деления эритробласта, существуют две различные точки зрения. Osgood (1957), Weicker (1953), Cazal (1957) и другие авторы полагают (см. рис. 8), что этот митоз является несимметричным и приводит к возникновению двух разных клеток. Одна из них представляет собой следующую стадию созревания эритроцита, так называемый пронормобласт. Вторая же клетка увеличивается и опять становится эритробластом; таким путем, по этой теории, восстанавливаются родоначальные клетки эритроидного ряда. Вторая же более современная гипотеза состоит в том, что все без исключения митозы признаются симметричными, а поступление родоначальных клеток предполагается из саморепродуцирующейся группы «стволовых» клеток путем их дифференциации без деления под влиянием эритропоэтина (Lajtha и Oliver, 1960).

Таким образом, в результате деления эритробласта образуется либо один, либо два пронормобласта (рис. 9, б). Это клетка, близкая к эритробласту, но с вдвое меньшим объемом ядра. Если ядро имеет шаровидную форму, то диаметр его должен быть в  $\sqrt[3]{2}$  меньше, чем у эритробласта. Это соотношение подтверждается измерениями, показывающими, что диаметр ядра пронормобласта колеблется в пределах от 9,5 до 11,5 мк. Пронормобласт отличается от эритробласта более грубой структурой ядра, отсутствием нуклеол и несколько большим отношением диаметров ядра и всей клетки: 0,830 вместо 0,815. Каждый пронормобласт делится на два базофильных нормобласта (рис. 9, в) в  $\sqrt[3]{2} = 1,26$  меньшего диаметра ядра, т. е. от 7,5 до 9 мк. Хроматин расположен в ядрах уже в виде отдельных компактных глыбок. Ретикулярная структура полностью исчезает. Цитоплазма еще окрашивается в синий цвет, но несколько менее интенсивно, чем в предыдущих стадиях. Начинает несколько уменьшаться отношение диаметра ядра к диаметру всей клетки.

На стадии нормобластов по мере гемоглобинизации происходит изменение цвета цитоплазмы; поэтому в зависимости от окраски они делятся на базофильные (рис. 9, в), полихроматофильные (рис. 9, г) и оксифильные (рис. 9, д). Одновременно с появлением гемоглобина в протоплазме и изменением окраски происходят значительные изменения в ядре. Постепенно исчезают ядрышки, хроматиновая сеть становится более грубой, ядро приобретает характерную форму колесных спиц. В дальнейшем ядро постепенно сморщивается, пикнотизируется, теряет свою колесовидную структуру и в конечном счете исчезает (рис. 9, е).

Изменения окраски нормобластов идут параллельно дальнейшим стадиям их деления. В результате деления базофильных нормобластов образуются полихроматофильные нормобласты. В них происходит интенсивное гемоглобинообразование, вследствие чего меняются оттенки окраски от сине-зеленой вначале до серовато-розовой при их созревании. Это и привело к термину «полихроматофильные». Одновременно из-за увеличения цитоплазмы уменьшается до 0,71 отношение диаметра ядра к диаметру клетки.

Последней стадией ядерных клеток являются оксифильные нормобласты, образованием которых заканчивается большой цикл митотического деления эритроидных клеток. Поскольку эти клетки не делятся, они уже не являются «бластами». Ядро этих клеток совсем мало, диаметр его равен 4,5—5,5 мк. Структура колесных спиц исчезает, ядро пикнотизируется. Цитоплазма быстро растет, в ней увеличивается количество гемоглобина и сокращается количество базофильных веществ, она приобретает розовый цвет.

На оксифильной стадии происходит обезъядривание. Ядро постепенно сдвигается к периферии клетки, а затем выталкивается из цитоплазмы. После этого остатки ядра фагоцитируются гистиоцитами костного мозга. В некоторых патологических случаях ядро перед его исчезновением фрагментируется в цитоплазме, это так называемое явление кариорексиса.

С момента потери ядра нормобласт становится уже обезъядренной клеткой, т. е. по существу эритроцитом. Однако еще сохраняются известные особенности этих клеток, отличающие их от зрелых эритроцитов. Поэтому следует выделить последнюю предстадию зрелого эритроцита, так называемых ретикулоцитов. Они являются переходной стадией от нормобласта к окончательно созревшему эритроциту. В ретикулоцитах уже нет ядра, но содержится еще сетчатая (ретикулярная) грануляция, вначале в виде глыбок, а затем по мере созревания ретикулоцитов принимающая вид клубков, сеточки или отдельных пылинок (рис. 10). В соответствии с этими формами грануляции было предложено деление ретикулоцитов на несколько групп по степени их зрелости [по Heilmeyer (1933) на пять групп, обозначаемых римскими цифрами I, II, III, IV и V]. Эта грануляция, являющаяся базофильным сетчато-зернисто-нитчатым веществом, называется *substantia granulofilamentosa*. Раньше предполагали ее ядерное происхождение, но в настоящее время установлено, что она является остатком базофильной протоплазмы ядерных клеток (Rapoport, 1956), содержащей небольшое количество рибонуклеиновой кислоты. Зернистость ретикулоцитов не обнаруживается при обычной паноптической окраске, но проявляется своим синим цветом на несколько зеленоватом фоне клетки после прижизненной окраски бриллианткрезилблау или некоторыми другими красителями.

Жизненные процессы в ретикулоците значительно интенсивнее, чем в зрелом эритроците. По данным Rapoport (1964), дыхание ретикулоцита в 40—60 раз сильнее, чем эритроцита, гликолиз в 12 раз интенсивнее, в 10—20 раз выше активность различных ферментов. Ретикулоцит продолжает еще накапливать гемоглобин. По мере созревания ретикулоцита отличия его от эритроцита становятся все менее выраженными, и через некоторое время пребывания в периферической крови он превращается в зрелый эритроцит. Конечно, невозможно точно установить момент такого перехода, но принимают условно, что окончание стадии ретикулоцита происходит тогда, когда перестают быть видными даже пылевидные гранулы при суправитальной окраске.

Выход красных клеток из синусов костного мозга (диапедез) происходит в норме на стадии ретикулоцитов. Было показано, что все поступающие в кровь эритроциты являются ретикулоцитами (Seip, 1953; Cazal, 1957; Е. Н. Мосягина, 1962). Это объясняется в значительной мере тем, что в нормальных условиях, как показали Bessis и Breton-Gorius (1959), только ретикулоциты и оксифильные нормобласты обладают способностью к самостоятельному движению. Однако механизм диапедеза до сих пор окончательно еще не выяснен.

Весь цикл развития красных клеток в костном мозгу от эритробласта до ретикулоцита продолжается 3—4 суток (Weicker, 1953; Erslev, 1959). Время же созревания ретикулоцитов в периферической крови зависит от степени их зрелости в момент поступления в кровь. Чем более зрелым поступает в кровь ретикулоцит, тем быстрее он созревает. Даже в нормальных условиях разные ретикулоциты имеют различное время созревания. Обычно считают, что ретикулоциты периферической крови превращаются в зрелые эритроциты в течение 1—2 суток. Однако, как показали проведенные нами исследования, эта цифра относится лишь к наименее зрелым ретикулоцитам. Среднее же время их созревания значительно меньше и составляет в норме от 8 до 12 часов (Е. Н. Мосягина, 1960).

Количество ретикулоцитов в периферической крови выражают обычно в тысячных долях по отношению к количеству зрелых эритроцитов. В норме у взрослых и у детей старше одного месяца оно колеблется обычно от 6 до 8<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, хотя различные авторы приводят значения от 3 до 18<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. В первые дни после рождения ребенка количество ретикулоцитов значительно выше. По данным Л. Г. Афонинной (1965), оно составляет  $42 \pm 1,4$ <sup>0</sup>/<sub>00</sub> в первые два дня жизни,  $22 \pm 1,31$ <sup>0</sup>/<sub>00</sub> на 5—6-й день,  $12 \pm 0,77$  — на 9—10-й и нормализуется к концу первого месяца жизни.

Большой размах колебаний нормальных значений числа ретикулоцитов объясняется зависимостью их от техники окраски и микроскопирования; чем она совершеннее, тем больше ретикулоцитов удастся обнаружить в периферической крови. При усиленной эритропоэтической активности костного мозга резко увеличивается количество ретикулоцитов, что является одним из наиболее простых и в то же время наиболее верных показателей усиления интенсивности эритропоэза.

Повышенный эритропоэз проявляется также в пунктатах костного мозга. Чем интенсивнее происходит костномозговой эритропоэз, тем богаче костный мозг эритроидными элементами. Однако при некоторых анемических состояниях, несмотря на интенсивную эритроидную гиперплазию костного мозга, действительный эритропоэз, т. е. скорость поступления эритроцитов в периферическую кровь, не только не усилен, но даже существенно снижается. Это — неэффективный эритропоэз (А. А. Липац, 1967; Finch и Noyes, 1961), при котором клетки красного ряда костного мозга не дозревают до стадии эритроцита и погибают, не выходя в периферическую кровь, в месте их образования, т. е. в костном мозгу. В связи с этим различают так называемый потенциальный эритропоэз, определяемый эритроцитарной активностью костного мозга, и эффективный эритропоэз, соответствующий количеству эритроцитов, поступающих в периферическую кровь.

При нормальном состоянии гранулопоэза важным показателем состояния костномозгового эритропоэза является лейкоэритробластическое отношение, т. е. отношение количества гранулоцитов к количеству костномозговых красных ядерных клеток. В норме это отношение колеблется

у детей до одного года от 3 до 6 и у детей старше года — от 3 до 5. Когда оно меньше 3 (при нормальном состоянии белой крови), можно говорить об эритроблостоze, а при увеличении его до 6 и более — об эритроблостонемии (Ю. Е. Малаховский и соавт., 1963).

Наглядное отражение хода эритропоэза в костном мозгу дают так называемые парциальные эритроблостогаммы, представляющие собой изображенные графически, выраженные в процентах отношения количества эритробластов и базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов к сумме всех этих видов эритроидных клеток.

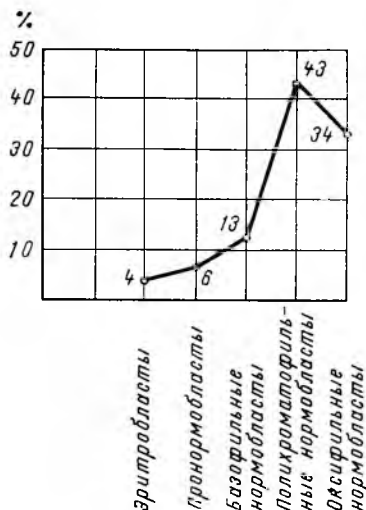


Рис. 11. Парциальная эритроблостогамма.

На рис. 11 приведены эритроблостогаммы для детей разного возраста и взрослых, построенные по средним данным Ю. Е. Малаховского с соавторами (1963) и И. А. Кассирского и Г. А. Алексева (1962). Сдвиг эритроблостогамм влево характеризует задержку созревания эритроидных клеток.

**Регуляция эритропоэза.** Сохранение в физиологических условиях нормального эритроцитарного равновесия между продукцией и разрушением эритроцитов доказывает, что в организме существуют механизмы, усиливающие эритропоэз при снижении уровня эритроцитов (вернее гемоглобина) и уменьшающие эритропоэз при увеличении их количества. Этот наиболее естественный и простой путь автоматического регулирования по принципу непосредственной обратной связи неоднократно был подтвержден как наблюдениями в физиологических и патологических условиях, так и в эксперименте. Такое регулирование осуществляется в организме вследствие влияния содержания кислорода в крови на интенсивность эритропоэза (А. Я. Ярошевский, 1963; Gurney и Fried, 1966).

Еще в прошлом столетии De Vault (1890), а вслед за ними и многие другие авторы отметили полиглобулию у лиц, находящихся на большой высоте над уровнем моря. Несколько позднее Bornstein (1911) показал подавление эритропоэтических функций при высоких давлениях. Понижение уровня эритроцитов при повышенных давлениях кислорода было описано Н. Н. Бобровым и В. Д. Бреннером (1927). Вслед за этими первыми работами появилось большое количество исследований, подтверждающих влияние гипоксии и гипероксии на эритропоэз. Широко известно также усиление эритропоэза при резком снижении уровня эритроцитов после кровопотерь и при гемолитических анемиях.

Основываясь на таких фактах, многие авторы, как, например, Miescher (1893), Minot и Castle (1936), Zuelzer (1949), Astaldi с соавторами (1952), полагали в прежние годы, что регуляция эритропоэза связана непосредственно с концентрацией кислорода в костном мозгу. Однако такое упрощенное представление находится в противоречии с рядом экспериментально установленных данных. На опытах с костномозговой тканью Rosin и Rachmielewitz (1948), Erslev с соавторами (1953) и другие авторы установили, что костный мозг не повышает продукцию эритроцитов при пони-

женном давлении. Grant и Root (1947) обнаружили, что даже после значительных кровопотерь насыщение костного мозга кислородом быстро возвращается к норме и, следовательно, не непосредственное действие гипоксии стимулирует эритропоэз. Усиление эритропоэза при аноксии и снижение его при гипероксемии является, таким образом, не результатом прямого воздействия на костный мозг, а более сложным процессом, в котором, как было установлено, основную роль играют гуморальные факторы при участии нервной системы. Такими факторами являются так называемые стимулирующие костный мозг особые вещества эритропоэтины, действие которых тесно связано с кислородным давлением в тканях, поскольку главная функция эритроцитов заключается в обеспечении тканевого дыхания.

Большое количество исследований, показавших, что инъекции плазмы животных, предварительно ограниченных в потреблении кислорода, вызывало усиление эритропоэза у инъецированных животных, подтвердило наличие подобного гуморального фактора. Мысль о его существовании высказали еще в 1906 г. Carnot и Deflandre. Лишь в 1949 г. Bongsdorff предложил ввести вместо принятого ими термина «гемопоэтин» современный термин «эритропоэтин». В 1954 г. Stohlman с сотрудниками дали клиническое подтверждение наличия эритропоэтина в плазме анемичных людей. Эритропоэтин был найден также в плазме новорожденного (Seip, 1956), в молоке (Grant, 1952), в моче (Hodgson, Toha, 1954). Эти результаты неоднократно подтверждались и другими авторами, показавшими усиленную выработку эритропоэтинов при различных анемиях, после кровопотери, при пониженном парциальном давлении кислорода, у лиц, страдающих эритремией. Большое теоретическое и практическое значение имеет установленное многими исследователями (например, Krzymowski и Krzymowska, 1959) отсутствие видовой специфичности эритропоэтинов.

В отношении химической природы эритропоэтина высказывались различные мнения. Так, Borsook с соавторами (1954) считали, что природа его не является белковой, в то время как Egslev с соавторами (1953) полагали, что эритропоэтин связан с альбуминами и глобулинами, а Gley (1955) говорит о его стероидном происхождении. Обстоятельное исследование Rambach с соавторами (1957) показало, что стимуляция эритропоэтической активности связана с белком —  $\alpha_2$ -глобулином. Gurney с соавторами (1966) считают, что эритропоэтины относятся к группе гликопротеинов.

Не вполне ясны и физические свойства эритропоэтина. Была показана резистентность его к кратковременному воздействию температуры 100° (Borsook с соавт., 1954). Korst и Bethell (1957) выделили два вида эритропоэтинов термолabileный и термостабильный, что подтвердило предположение о существовании нескольких типов эритропоэтинов. Однако Gley и Delor (1955) считают эти эритропоэтины не отдельными видами, а двумя фракциями одного и того же вещества. Rosse и соавторы (1963) нашли, что молекулярный вес эритропоэтинов варьирует от 27 000 до 60 000—70 000. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования эритропоэтина, его физико-химические свойства приходится признавать еще недостаточно изученными, что в значительной мере связано с трудностью выделения количеств его, необходимых для проведения соответствующих исследований.

В 1958 г. Gordon с соавторами описали метод выделения эритропоэтинов из мочи больного анемией Кули. В настоящее время существует

несколько методов получения эритропоэтинов, но эти методы не позволяют еще добывать его в количествах, достаточных для широкого клинического применения (Л. И. Идельсон и соавт., 1964).

Не имеется полной ясности и в отношении места и способа образования эритропоэтинов, хотя большинство авторов склоняется к мнению, что основным очагом их выработки являются почки (Н. А. Федоров, М. Г. Кахетелидзе, И. К. Корякина, 1960; М. Г. Кахетелидзе, 1965; Gorney, Fried, 1966, и др.). Это подтверждается снижением эритропоеза у нефрэктомированных собак (Naets, 1960) и у людей, перенесших удаление почки (Nathan и соавт., 1964).

Выработка эритропоэтина изолированной перфузированной почкой была продемонстрирована Kuratowska с соавторами (1961). Место образования ренального эритропоэтина окончательно еще не выяснено, но большинство авторов считает, что он образуется в юкстагломерулярных клетках (Hirashima, Takaku, 1962; Osnes, 1959, и др.). Высказываются предположения и относительно других возможных мест образования эритропоэтинов. Так, Н. А. Федоров с соавторами (1956) выдвинули гипотезу о выработке эритропоэтинов в желудке. Отмечалась также выработка гипофизом эритропоэтина, не отличающегося по своему строению от известных плазменных эритропоэтинов (С. И. Рябов, 1968; Van Dyke, с соавт., 1957).

Механизм действия эритропоэтинов интенсивно изучается в последние годы в эксперименте и в культуре тканей. Эти исследования приводят к противоречивым данным. В то время как некоторые авторы, например Erslev (1959), вынесли из своих опытов впечатление, что эритропоэтин воздействует на дифференциацию родоначальных клеток, эта гипотеза отрицается другими авторами (Bruceu, McCullosh; Gurney, Fried, 1966; Gallagher и соавт., 1963), показавшими влияние эритропоэтина на ускорение более поздних стадий эритропоеза. Linman и Long (1958) приписывают термостабильному компоненту эритропоэтина роль стимулятора клеточного деления эритробластов, а термолабильному — контроль синтеза гемоглобина.

Большое значение имеет вопрос о том, являются ли эритропоэтины постоянно действующими факторами или же они возникают только в условиях гипоксии. В большинстве проведенных исследований удавалось обнаружить эритропоэтин только при резком снижении уровня гемоглобина; так, Van Dyke с соавторами (1961) смогли установить измеримые титры эритропоэтина у людей только при снижении уровня гемоглобина до 8 г%, но резкое увеличение этих титров наблюдалось ими лишь при еще меньших количествах гемоглобина. Однако вполне возможно, что полученные этими авторами результаты обусловлены неточностью современных методов определения титра эритропоэтина, не позволяющих выявлять малые его количества. Это подтверждается исследованиями Fried и соавт. (1957), отметившими стимулирующие эритропоез свойства нормальной сыворотки. Gurney и Fried (1966) справедливо рассматривают нормальное состояние красной крови как компенсированную анемию, при которой разрушение эритроцитов и эритропоез полностью сбалансированы благодаря соответствующей выработке эритропоэтинов при нормальном уровне эритроцитов. Во всяком случае концепция о физиологической регуляции при помощи эритропоэтинов отнюдь не противоречит значению усиленной продукции эритропоэтинов при гипоксии.

В последние годы было установлено, что наряду с веществами, стимулирующими эритропоез — эритропоэтинами, организм способен выраба-

тывать также вещества, его тормозящие, т. е. ингибиторы эритропоэза, участвующие в регуляции интенсивности образования эритроцитов (О. И. Моисеева и С. Ю. Шехтер, 1963; Я. Г. Ужанский, 1962; А. Я. Ярошевский, 1963; Р. Д. Арутюнян; Krzymowski, 1961, и др.).

Следует полагать, что изменение количества эритропоэтинов является далеко не единственным механизмом регуляции эритропоэза. В частности, несомненна роль в этом процессе эндокринной и нервной систем (В. Н. Черниговский и А. Я. Ярошевский, 1953; Komiya, 1956, и др.), но до сих пор неясно, осуществляется ли влияние этих систем непосредственно или через различные сложные гуморальные и гормональные механизмы.

Высказывается также мнение о ведущей роли продуктов распада эритроцитов в стимуляции эритропоэза (Я. Г. Ужанский, 1949, и др.). Не отрицая возможности известного влияния продуктов распада на эритропоэз, трудно, однако, признать их основным регулятором эритропоэза. Правильно построенная система регулирования должна реагировать на тот фактор, для обеспечения необходимого уровня которого предназначена эта система; таким фактором является в данном случае кислородное давление в тканях. Поэтому наиболее логичным представляется предположение, что пусковые механизмы регуляции эритропоэза связаны со степенью обеспечения тканей кислородом. Против гипотезы об основном значении продуктов распада эритроцитов говорит также одинаковая реакция костного мозга на снижение уровня гемоглобина вследствие гемолиза и ирровопотерь (Finch с соавт., 1950), а также значительное усиление эритропоэза при снижении количества эритроцитов в процессе развития анемии, когда вследствие сокращения общего числа эритроцитов уменьшается и количество продуктов их разрушения.

Таким образом, на основании результатов многочисленных исследований, проведенных как в СССР, так и за рубежом, следует признать, что в организме существуют механизмы, обеспечивающие усиление эритропоэза при снижении количества эритроцитов и уровня гемоглобина и ослабление его при полиглобулии. Хотя сущность этих процессов еще не полностью изучена, следует полагать, что основным фактором регуляции является эритропоэтин или эритропоэтины, продукция которых связана с состоянием основной дыхательной функции эритроцитарной системы — давлением кислорода в тканях.

### 3. ОСНОВЫ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ КИНЕТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ

**Значение математической теории кинетики эритроцитов.** Гемолитические и эритропоэтические процессы и кинетика изменений количества эритроцитов настолько закономерны, что уже давно возникла мысль о применении для их исследования методов математического анализа. За последние 20 лет проблема изучения кинетики изменения уровня эритроцитов привлекла внимание многих исследователей, причем для решения этих вопросов был широко использован математический аппарат. Без его применения вообще не могли бы быть разрешены некоторые вопросы (Е. Н. Мосягина, 1964а), как, например, определение средней длительности жизни эритроцитов по кривым изменения количества радиоактивно или биологически меченных эритроцитов. В результате проведенных разными авторами исследований были разработаны методы математического анализа кривых изменения количества перелитых эритро-

цитов, количества эритроцитов, меченных внутри организма, а также методы теоретического анализа и расчета кинетики изменения количества эритроцитов при нарушениях эритроцитарного равновесия, связанных с некоторыми заболеваниями системы крови (Ponder, 1948; Cazal, 1957; Callender с соавт., 1945; Eadie и Brown, 1953, 1955; Dornhorst, 1951; Berlin и соавт., 1959; Е. Н. Мосягина, 1960, 1962).

Значение математической теории кинетики эритроцитов заключается в том, что она способствует пониманию сущности многих явлений, имеющих место при анемических состояниях различных видов, и нередко дает возможность предвидеть ход эритропоэтических и гемолитических процессов. Так, например, математический анализ позволил объяснить колебательные процессы восстановления количества эритроцитов после острой кровопотери или после спленэктомии при наследственной сфероцитарной анемии (Cazal, 1957; Е. Н. Мосягина, 1962). На основе математических исследований построены современные методы количественного определения эритропоэза, гемолиза и длительности жизни эритроцитов.

Математическая теория процессов, связанных с нарушением эритроцитарного равновесия, полезна еще и потому, что вследствие относительно большой продолжительности жизни эритроцитов видимые изменения их количества происходят лишь через много дней после нарушения эритроцитарного равновесия. Это крайне затрудняет как диагноз и прогноз заболевания, так и своевременное назначение наиболее целесообразного лечения. Здесь во многих случаях могут оказаться ценными методы количественного изучения эритропоэтических и гемолитических процессов и теоретические расчеты возможных изменений количества эритроцитов.

**Основные уравнения кинетики эритроцитов.** Анализ процессов, связанных с регенерацией и разрушением эритроцитов, целесообразно вести, исходя из основного уравнения эритроцитарного баланса, которое сформулировал Ponder еще в 1944 г. Оно является простым и логичным, так как выражает очевидное положение, что изменение количества эритроцитов в единицу времени равно разности между продукцией и разрушением эритроцитов за это же время. В дифференциальной форме это уравнение имеет следующий вид:

$$\frac{dN_t}{dt} = p_t - q_t,$$

где:  $N_t$  — количество эритроцитов в момент времени  $t$ ;  $p_t$  — интенсивность эритропоэза, т. е. количество эритроцитов, регенерируемых в единицу времени;  $q_t$  — интенсивность разрушения эритроцитов, т. е. количество эритроцитов, разрушающееся в единицу времени.

В зависимости от соотношения между  $p_t$  и  $q_t$  количество эритроцитов увеличивается, уменьшается или остается неизменным. Если  $p_t > q_t$ ,  $dN_t/dt > 0$  и количество эритроцитов увеличивается. При  $p_t < q_t$ ,  $dN_t/dt < 0$  — количество эритроцитов уменьшается. Наиболее важным является состояние эритроцитарного равновесия, когда  $p_t = q_t$ ,  $dN_t/dt = 0$ ; при этом количество эритроцитов остается постоянным.

Уравнение Пондера принимает различный вид в зависимости от условий разрушения и продукции эритроцитов. Один из наиболее подробно изученных видов этого уравнения получается при  $p_t = 0$ :

$$\frac{dN_t}{dt} = -q_t.$$

Это уравнение соответствует уменьшению количества перелитых меченых эритроцитов в опытах по определению длительности их жизни, так как предполагается, что новые меченые эритроциты в организме реципиента не создаются.

Для математического анализа изменений количества эритроцитов при различных состояниях системы крови, естественно, приходится принимать некоторые допущения, несколько упрощающие и схематизирующие действительную картину. В первую оче-



редь эти допущения касаются вопроса о длительности жизни эритроцитов и причинах их гибели. Обычно принимают, что все эритроциты имеют некоторую предельную одинаковую продолжительность жизни  $n$  суток, так называемую потенциальную длительность жизни. Кроме того, они подвергаются дополнительно случайному разрушению, выводящему из циркуляции некоторое количество эритроцитов независимо от их возраста. Число случайно погибающих эритроцитов пропорционально общему их количеству, причем коэффициент пропорциональности, который мы будем обозначать в дальнейшем через  $a$ , показывает, какая доля общего количества эритроцитов подвергается случайному разрушению в единицу времени.

Хотя предположение о сочетании одинаковой для всех эритроцитов предельной длительности жизни и случайного, не зависящего от возраста разрушения, достаточно логично, необходимо все же помнить, что это предположение является приемлемой, но далеко не абсолютно точной рабочей гипотезой. В действительности максимальные длительности жизни разных эритроцитов по условиям старения могут быть не строго одинаковыми, причем, несомненно, имеется некоторое случайное распределение значений потенциальной длительности жизни вокруг среднего ее значения. С другой стороны, подверженность случайному разрушению от различных внешних воздействий в той или иной степени зависит от возраста эритроцитов, по-видимому, повышаясь с увеличением возраста.

Если исходить из того, что причиной гибели эритроцитов является как старение, так и случайное разрушение, величину  $q_t$  можно представить следующим образом:

$$q_t = (q_{ст})_t + (q_{сл})_t,$$

где:  $(q_{ст})_t$  — количество эритроцитов, разрушающихся в единицу времени из-за старения;  $(q_{сл})_t$  — количество эритроцитов, подвергающееся в единицу времени случайному разрушению.

При этом основное уравнение эритроцитарного баланса принимает следующий вид:

$$\frac{dN_t}{dt} = p_t - (q_{ст})_t - (q_{сл})_t.$$

Величину  $(q_{сл})_t$  легко определить, исходя из того, что под влиянием случайного разрушения в единицу времени выбывает некоторая  $a$  часть всех эритроцитов, т. е.

$$(q_{сл})_t = aN_t.$$

Сложнее обстоит дело с определением величины  $(q_{ст})_t$ . Если бы не было случайного разрушения и эритроциты выходили бы из циркуляции только под влиянием старения через время  $n$  после их появления в крови, то в любой момент разрушались бы все эритроциты, поступившие в циркуляцию ровно за  $n$  суток до данного момента. Следовательно, в этом случае  $(q_{ст})_t$  было бы равно  $p_{t-n}$ , где  $p_{t-n}$  — интенсивность эритропоэза в момент, на  $n$  суток предшествующий рассматриваемому моменту времени  $t$ . Основное уравнение эритроцитарного баланса приобрело бы при этом следующий вид:

$$\frac{dN_t}{dt} = p_t - p_{t-n}.$$

При наличии случайного разрушения неизбежно уменьшается количество эритроцитов, выходящих из циркуляции вследствие старения, так как часть эритроцитов погибает от случайных причин, не доживая до своего предельного возраста. Для выявления доли эритроцитов, доживающих до предельного возраста  $n$ , рассмотрим судьбу эритроцитов, возникших за  $n$  суток до рассматриваемого момента, первоначальное количество которых равно  $p_{t-n}$ . В любой момент  $\tau$ , когда осталось  $p_\tau$  этих эритроцитов, в единицу времени будет разрушаться  $ap_\tau$  эритроцитов. Следовательно, изменение количества эритроцитов, остающихся от первоначально регенерированного их количества  $p_{t-n}$ , выразится следующим простым дифференциальным уравнением:

$$\frac{dp_\tau}{d\tau} = -ap_\tau.$$

Интегрируя это уравнение в пределах от  $\tau = t - n$  до  $\tau = t$ , получим:

$$\ln(p_{t-n})_t - \ln(p_{t-n}) = - \int_{t-n}^t a d\tau$$

откуда:

$$(p_{t-n})_t = p_{t-n} e^{-\int_{t-n}^t a d\tau}$$

или при неизменной величине  $a$

$$(p_{t-n})_t = p_{t-n} e^{-an}.$$

В этой формуле через  $(p_{t-n})_t$  обозначено количество эритроцитов, регенерированных в момент  $t - n$  и оставшихся в циркуляции в момент  $t$ . Так как эти эритроциты в момент  $t$  достигают своего предельного возраста  $n$ , то все они должны погибнуть в этот момент от старения, т. е.

$$(q_{cr})_t = (p_{t-n})_t$$

и, следовательно,

$$(q_{cr})_t = p_{t-n} e^{-\int_{t-n}^t a d\tau}$$

Подставляя полученные значения  $(q_{cr})_t$  и  $(q_{cl})_t$  в уравнение эритроцитарного баланса, получим:

$$\frac{dN_t}{dt} = p_t - aN_t - p_{t-n} e^{-\int_{t-n}^t a d\tau}$$

и

$$dN_t/dt = p_t - aN_t - p_{t-n} e^{-an}.$$

Последняя формула позволяет определить установившуюся интенсивность эритропоэза ( $p_y$ ) и гемолиза ( $q_y$ ), а также среднюю длительность жизни эритроцитов ( $T$ ) при установившемся состоянии эритроцитарного равновесия. Подставив в нее

$$dN_t/dt = 0, p_t = p_y = p_{t-n} \text{ и } N_t = N_y,$$

получим:

$$0 = p_y - aN_y - p_y e^{-an},$$

откуда

$$p_y = \frac{aN_y}{1 - e^{-an}}.$$

Этой же формулой выражается и интенсивность гемолиза, так как при эритроцитарном равновесии  $q_y = p_y$ .

Средняя длительность жизни эритроцитов  $T$ , равная  $N_y/q_y$ , выразится формулой:

$$T = \frac{1 - e^{-an}}{a}.$$

Для решения уравнения эритроцитарного баланса должна быть установлена математическая зависимость эритропоэза от количества эритроцитов и других факторов. Вопрос об этих взаимосвязях к настоящему времени еще недостаточно изучен, но как опытные данные, так и теоретические соображения говорят в пользу предположения о непосредственной обратной связи между эритропоэзом и количеством эритроцитов. В таком случае зависимость эритропоэза  $p_t$  от количества эритроцитов  $N_t$  является линейной и может быть выражена формулой:

$$p_t = p_0 + k(N_0 - N_t),$$

где:  $N_0$  и  $p_0$  — нормальное количество эритроцитов и нормальный эритропоэз, соответственно;  $k$  — коэффициент пропорциональности.

Коэффициент  $k$  характеризует компенсаторную способность костного мозга, т. е. его возможности в отношении повышения интенсивности эритропоэза в ответ на гипоксию. Проведенные в нашей лаборатории многочисленные исследования (Е. Н. Мосягина, 1962, Ф. Б. Репина, 1968) показали, что при нормальном состоянии эритропоэза значения коэффициента  $k$  колеблются от  $1/10$  до  $1/5$ , достигая в отдельных случаях еще более высоких значений порядка  $1/3$ . Следует все же оговориться, что в действи-

тельности зависимость эритропоеза от количества эритроцитов и других факторов, которые могут влиять на его величину, значительно сложнее и принятые соотношения несколько упрощают реальную картину.

Подставляя зависимость  $p_t = f(N_t)$  в уравнение эритроцитарного баланса, получим следующее окончательное уравнение:

$$\frac{dN_t}{dt} = p_0 + k(N_0 - N_t) - aN_t - [p_0 + k(N_0 - N_{t-n})] e^{-an},$$

где  $N_{t-n}$  — количество эритроцитов, имевшее место за  $n$  суток до рассматриваемого момента времени.

Интегрирование этого уравнения применительно к исходным данным изучаемого процесса позволяет установить изменения количества эритроцитов в зависимости от времени, а также изменения интенсивности эритропоеза и гемолиза. Во многих случаях это интегрирование представляет значительные трудности и приходится решать его методом конечных приращений. Для этого следует перейти от бесконечно малых приращений количества эритроцитов и времени  $dN_t$  и  $dt$  к конечным приращениям тех же величин  $\Delta N_t$  и  $\Delta t$ . Однако более правильно решать задачу интегрирования дифференциального уравнения эритроцитарного баланса на цифровых или аналоговых электронных математических машинах (Е. Н. Мосягина с соавт., 1961).

**Методы количественного исследования интенсивности образования и разрушения эритроцитов.** Количественные исследования эритрокинетики могут быть осуществлены лишь при наличии надежных и удобных методов определения интенсивности образования и разрушения эритроцитов. Такие методы крайне необходимы также для правильного диагностирования и прогнозирования анемических состояний. Хотя уже больше столетия ведутся работы по созданию подобных методов и за последние 20 лет были предложены и освоены весьма тонкие и изящные способы изучения эритропоеза и гемолиза, эту проблему до сих пор нельзя признать полностью решенной, особенно для детской клиники (Е. Н. Мосягина, 1962).

Интенсивность эритропоеза и гемолиза и изменения количества эритроцитов тесно связаны между собой. Суточное количество выходящих из циркуляции эритроцитов равно эритропоезу плюс среднесуточное уменьшение (или минус увеличение) количества эритроцитов. Поэтому если ведется наблюдение за динамикой изменения количества эритроцитов, для изучения эритрокинетики достаточно определять либо эритропоез, либо гемолиз, так как по одной из этих величин можно рассчитать вторую.

Хотя в различное время было предложено множество методов определения эритропоеза, гемолиза и длительности жизни эритроцитов, немногие из них сохранили значение до настоящего времени (Mollison, 1966). Современная гематология использует для определения эритропоеза следующие четыре метода.

1. Исследование костномозговых пунктатов, позволяющее установить отношение количества родоначальных клеток белого ряда к количеству клеток красного ряда. Это — так называемое лейкоэритробластическое отношение отражает при нормальном количестве клеток миелоидного ряда общую костномозговую активность красного ростка.

2. Изучение кругооборота плазменного железа или, точнее, количества железа, утилизируемого в единицу времени кроветворными органами, определяемого по уменьшению количества радиоактивного железа, вводимого в плазму (Huff с соавт., 1950).

3. Определение скорости утилизации железа эритроцитами путем установления количества радиоактивного железа, переходящего в единицу времени из плазмы непосредственно в эритроциты (Лайта, 1963).

4. Изучение количества ретикулоцитов и их созревания, являющееся наиболее простым способом изучения эритропоэза. Однако наиболее распространенное определение количества ретикулоцитов, а тем более относительного их количества (т. е. на 1000 эритроцитов) может служить лишь сугубо качественной мерой эритропоэза. Значительно лучшей количественной мерой эритропоэза является определение числа ретикулоцитов, созревающих в единицу времени (Е. Н. Мосягина, 1960, 1962).

Действительный эритропоэз, т. е. количество эритроцитов, ежедневно поступающих в циркулирующую кровь, определяется последними двумя методами. Первые же два метода позволяют установить лишь «потенциальный» эритропоэз, т. е. количество предстadium эритроцитов в костном мозгу. Если в норме оба эти эритропоэза почти совпадают, то при некоторых анемиях потенциальный эритропоэз значительно превышает действительный, что может служить ценным диагностическим признаком.

Для определения интенсивности гемолиза в настоящее время используются также четыре метода.

1. Определение длительности жизни эритроцитов на основании кривых изменения радиоактивности перелитых радиоактивно меченных *in vitro* эритроцитов (Mollison, 1966).

2. Определение длительности жизни эритроцитов на основании кривых изменения радиоактивности *in vivo* радиоактивно меченных эритроцитов (Berlin с соавт., 1959).

3. Определение длительности жизни эритроцитов на основании кривых изменения количества перелитых биологически меченных эритроцитов (Eadie и Brown, 1955).

4. Определение количества продуктов распада эритроцитов — прямого билирубина и фекального уробилиногена (Т. В. Фокина, 1962; Watson, 1936).

Из этих методов только первые три дают возможность установить действительное разрушение эритроцитов в циркулирующей крови и уменьшение количества эритроцитов вследствие кровопотерь. Последний же способ позволяет определить только «потенциальный» гемолиз, т. е. общее количество эритроцитов и их предстadium, разрушающихся как в циркулирующей крови, так и в костном мозгу. При этом методе учитывается, очевидно, лишь разрушение эритроцитов, но не выход их из циркуляции вследствие кровопотерь.

Далеко не все перечисленные методы изучения эритропоэза и гемолиза могут быть применены в детской клинике. Прежде всего, необходимо подчеркнуть недопустимость введения детям без крайней терапевтической необходимости радиоактивных изотопов, широко применяемых при гематологических исследованиях. Это положение, уже давно принятое в СССР, постепенно находит признание и у зарубежных гематологов (Tocantis, 1961). Нежелательно также взятие у детей и введение им с диагностической целью большого количества крови, требующегося при переливании биологически меченых эритроцитов. К тому же как методы, основанные на введении радиоактивных изотопов, так и метод переливания биологически меченых эритроцитов обладают рядом существенных недостатков и погрешностей, неоднократно отмечавшихся в гематологической литературе.

Поэтому единственным приемлемым для детской клиники методом определения действительного эритропоэза, а тем самым и действительного гемолиза остается метод, основанный на изучении созревания ретикулоцитов. Как показали проведенные нами детальные исследования,

этот метод в предложенной нами модификации дает приемлемые по точности результаты, не травмирует детей, позволяет в отличие от других методов быстро получать результаты исследований (Е. Н. Мосягина, 1960, 1962, 1964).

Для суждения о потенциальном эритропоэзе приходится пользоваться в детской клинике данными пунктатов костного мозга, а для суждения о потенциальном гемолизе — методом определения количества продуктов распада эритроцитов. Однако оба эти метода могут дать лишь качественную, но не количественную характеристику эритропоэза и гемолиза.

Сущность метода определения эритропоэза, интенсивности распада эритроцитов и длительности их жизни, основанного на изучении созревания ретикулоцитов *in vitro*, заключается в определении разности количества ретикулоцитов до и через 4 часа после инкубации при 37° крови, взятой у исследуемого ребенка. Если количество ретикулоцитов на тысячу эритроцитов было равно до начала опыта  $r_n$ , а через 4 часа инкубации —  $r_k$ , то это означает, что за 4 часа созрело  $r_n - r_k$  ретикулоцитов на каждую тысячу эритроцитов, а за сутки созреет 6 ( $r_n - r_k$ ) ретикулоцитов. Так как количество созревших за сутки ретикулоцитов представляет собой суточный эритропоэз  $p$ , то этот эритропоэз при  $N$  эритроцитах на  $1 \text{ мм}^3$  равен:

$$p = \frac{6N(r_n - r_k)}{1000} \text{ эр/мм}^3 \cdot \text{сутки}.$$

Как показал приведенный статистический анализ (Е. Н. Мосягина, 1962), для получения надежных данных об эритропоэзе и длительности жизни эритроцитов необходимо вести счет ретикулоцитов на 100 000 эритроцитов; при этом для упрощения допустимо определять количество эритроцитов лишь в каждом десятом поле зрения.

При неизменном уровне эритроцитов интенсивность гемолиза численно равна эритропоэзу. Однако в патологии, особенно при заболеваниях системы крови, эритроцитарное равновесие нарушается и уровень эритроцитов изменяется. В этих случаях гемолиз рассчитывается по данным двух измерений эритропоэза и количества эритроцитов, произведенных с интервалом в несколько суток, на основании следующего соотношения:

$$q = \frac{p_n + p_k}{2} + \frac{N_n - N_k}{\Delta t} \frac{\text{эр}}{\text{мм}^3 \cdot \text{сутки}}.$$

где:  $N_n$  и  $N_k$  — соответственно начальное и конечное количество эритроцитов;  $p_n$  и  $p_k$  — соответственно начальный и конечный эритропоэз;  $\Delta t$  — интервал времени (в сутках) между измерениями;  $q$  — интенсивность гемолиза на  $1 \text{ мм}^3$  крови.

В клинике заболеваний системы крови широко применяется переливание эритроцитной массы, осложняющее определение степени гемолиза. Для учета перелитых эритроцитов к правой части формулы, по которой определяется гемолиз, следует прибавить среднее суточное увеличение количества эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , вызванное переливаниями, равное:

$$\frac{QN_m}{V\Delta t} \frac{\text{эр}}{\text{мм}^3 \cdot \text{сутки}},$$

где:  $Q$  — количество эритроцитной массы (в  $\text{мм}^3$ ), перелитое за  $\Delta t$  суток;  $N_m$  — количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  эритроцитной массы;  $V$  — объем крови ребенка (в  $\text{мм}^3$ ).

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АНЕМИЯХ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

### 1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

**Определение понятия «анемия».** Вполне естественно, что анемию, или малокровие, характеризуют обычно как патологическое состояние, при котором уменьшено по сравнению с нормой общее количество гемоглобина в крови. Это уменьшение может быть вызвано сокращением количества эритроцитов или уменьшением содержания гемоглобина в каждом из них, либо же сочетанием обоих этих факторов.

Однако подобное определение анемии не вполне точно. Благодаря большим компенсаторным возможностям костного мозга усиленное разрушение эритроцитов не всегда приводит к явно выраженному снижению общего их количества; тем не менее это усиленное разрушение эритроцитов несомненно представляет собой гематологическое заболевание, входящее в число анемий. Поэтому, рассматривая анемии не как симптомокомплексы, а как большую группу болезней системы крови, необходимо расширить понятие «анемия» и включить в него любые нарушения нормального эритроцитарного баланса в организме. Следовательно, анемия, как заболевание — это такое состояние, при котором по сравнению с нормой увеличена интенсивность разрушения эритроцитов или снижена продукция эритроцитов (вернее, гемоглинообразование), либо же имеет место сочетание усиления гемолиза со снижением эритропоэза. Подобная формулировка сущности анемии является наиболее правильной, хотя она и противоречит буквальному значению слова «анемия». Но столь же не соответствует этому значению и любая другая формулировка, так как сочетание двух греческих слов, образующих слово «анемия», означает «бескровие», т. е. состояние, несовместимое с жизнью.

Необходимо подчеркнуть, что встречающееся в литературе понимание анемии как заболевания, при котором снижено количество эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, особенно неправильно, поскольку общее количество эритроцитов и гемоглобина в крови может быть как понижено, так и повышено при нормальном их содержании в  $1 \text{ мм}^3$  в случаях изменения общего ее объема.

Все же допустимо применять иногда термин «анемия» к состоянию, при котором понижено общее количество гемоглобина в крови, если понимать анемию не как наименование болезни, а как симптомокомплекс, характеризующий некоторые показатели красной крови.

**Этиология и патогенез.** Формулировка понятия «анемия» как нарушения нормального эритроцитарного равновесия между образованием и разрушением эритроцитов, позволяет установить непосредственные причины

возникновения анемических состояний и отнести любые из них к одной из следующих трех групп:

- 1) анемии, вызванные усиленным разрушением эритроцитов;
- 2) анемии, являющиеся следствием снижения интенсивности эритропоэза;
- 3) анемии, обусловленные сочетанием повышенного гемолиза с уменьшением эритропоэза.

Возможные причины угнетения эритропоэза разнообразны. Наиболее распространены нарушения эритропоэза вследствие дефицита веществ, необходимых для образования эритроцитов, в основном железа или витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Сравнительно редко происходит подавление эритропоэза из-за дефицита других веществ — белков, меди, кобальта и т. п. Недостаток железа, необходимого для синтеза гемоглобина, приводит не только к сокращению количества генерируемых костным мозгом эритроцитов, но и к уменьшению содержания гемоглобина в каждом из них. Дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты задерживает процесс созревания эритроцитов в костном мозгу и вызывает количественное снижение эритропоэза и продукцию неполноценных эритроцитов с пониженной продолжительностью жизни. Таким образом, дефицит веществ, участвующих в эритропоэзе, приводит к анемии, обусловленной в первую очередь сокращением продукции эритроцитов и усугубленной при некоторых формах анемии уменьшением длительности жизни эритроцитов.

Особенно резко снижается эритропоэз при гипоплазии и аплазии костного мозга, в основе которых лежит потеря способности костномозговых клеток к пролиферации и дифференциации. Эти нарушения эритропоэтической системы могут быть как наследственными, так и приобретенными, вызванными радиацией, токсическими химическими веществами, лекарственными препаратами, злокачественными и другими заболеваниями. Гипопластические и апластические состояния представляют яркий пример анемии, вызванной подавлением эритропоэза, так как длительность жизни эритроцитов остается при них в большинстве случаев нормальной.

Анемии, связанные преимущественно с усиленным гемолизом, принято называть гемолитическими. Наряду с витаминодефицитными анемиями, являющимися в известной мере гемолитическими, поскольку снижение эритропоэза сочетается при них с некоторым усилением гемолиза, существует большой класс гемолитических анемий, при которых резко усиливается эритропоэтическая активность костного мозга. Это усиление представляет собой компенсаторную реакцию костного мозга в ответ на повышенный выход эритроцитов из циркуляции. Их можно назвать пролиферативными гемолитическими анемиями, или, для краткости, — просто гемолитическими.

Усиленное разрушение эритроцитов может быть вызвано различными причинами. Их следует прежде всего разделить на внутритроцитарные, обусловленные дефектами самих эритроцитов, и внеэритроцитарные, связанные с появлением в крови агрессивных по отношению к эритроцитам факторов. Почти все виды внутренних дефектов эритроцитов являются наследственными. Некоторые из них связаны с аномалиями гемоглобина, это так называемые гемоглобинопатии, другие — наследственный сфероцитоз и овалоцитоз — характеризуются изменениями формы эритроцитов, наконец, третьи — обусловлены ферментативными аномалиями эритроцитов, проявляющимися в большинстве случаев лишь при воздействии некоторых химических, лекарственных или растительных веществ. Все

эти генетически обусловленные аномалии эритроцитов передаются по различным законам наследственности. Они являются причиной возникновения гемолитических анемий, вызванных значительным сокращением длительности жизни неполноценных эритроцитов.

Существует единственная из известных аномалий эритроцитов, наследственную природу которой до сих пор не удалось установить; эту аномалию, вызывающую своеобразную анемию — ночную пароксизмальную гемоглобинурию, — приходится в отличие от всех других признавать пока приобретенной. Отличием ее от других гемолитических анемий являются также некоторые нарушения эритропоэза.

Анемии, вызванные внеэритроцитарными факторами, называют обычно приобретенными. Особое значение имеют те из них, которые связаны с иммунологическими процессами, приводящими к разрушению или сенсбилизации эритроцитов направленными против них антителами. Их разделяют на изоиммунные, обусловленные антителами, полученными пациентом от другого человека, например плодом от матери, и аутоиммунные, при которых в организме вырабатываются антитела, направленные против эритроцитов самого больного.

Усиленное разрушение эритроцитов может быть вызвано не только иммунными антителами, но и другими агрессивными по отношению к эритроцитам факторами. К ним относятся различные токсические вещества, внутриэритроцитарные паразиты, например малярийные, некоторые медикаменты, бактерии, а также такие факторы физического характера, как сильные ожоги. Анемии умеренной тяжести могут явиться следствием различных других заболеваний, особенно инфекционных. Патогенез этих анемий большей частью еще недостаточно ясен и, по-видимому, может быть совершенно различным при разных заболеваниях. Здесь возможно непосредственное токсическое влияние на эритропоэз, выделение в кровь гемолизирующих субстанций, а при инфекциях — также нарушение обмена железа.

Особым видом анемий являются анемии, вызванные выходом эритроцитов из циркуляции при острых или хронических кровопотерях. Они называются геморрагическими анемиями. Отличительной чертой этих анемий является потеря организмом, вместе с выходящими из циркуляции эритроцитами, продуктов их распада, в том числе железа, в то время как при других анемиях основная часть этих продуктов остается в организме и утилизируется для эритропоэза. Поэтому при длительных хронических кровопотерях геморрагическая анемия может осложниться дефицитом железа.

Таким образом, причины развития анемических состояний весьма разнообразны, причем одни и те же факторы могут вызывать различные анемии и в то же время одинаковые виды анемии могут быть обусловлены разными причинами.

При различных анемиях по-разному происходит разрушение эритроцитов и выведение продуктов их распада из организма. При геморрагических анемиях они просто удаляются из организма вместе с теряемой кровью. Разрушение эритроцитов в случаях анемий, не связанных с усиленным гемолизом, так же, как и нормальное их разрушение, происходит путем эритрофагоцитоза клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в основном селезенки. Тем же путем осуществляется гемолиз при наследственных гемолитических анемиях, а также при гемолитической болезни новорожденных. Остальные гемолитические анемии характеризуются прямым разрушающим действием агрессивных факторов на эритроциты,



в результате которого они погибают непосредственно в сосудистом русле, т. е. имеет место так называемый внутрисосудистый гемолиз.

**Роль генетических факторов и взаимодействия организмов матери и плода в развитии анемий детского возраста.** Большинство анемических состояний либо является специфическим для детского возраста, либо чаще всего встречается у детей. Это связано с наследственным происхождением многих анемий, с нередко наблюдаемым отрицательным воздействием на кроветворную систему плода некоторых процессов в организме матери во время беременности, а также незрелостью и исключительной лабильностью детского организма и быстрым ростом ребенка, требующим от костного мозга выполнения не только усиленных гемопоэтических, но и костеобразовательных функций.

Врожденные аномалии системы крови могут быть обусловлены генетически или вызваны вредными воздействиями на плод во время внутриутробного развития. Поскольку организм является особенно восприимчивым к подобным воздействиям в периоды активной дифференциации клеток, наибольшая опасность для кроветворной системы плода возникает между 6-й и 12-й неделей его жизни, когда печень, селезенка и костный мозг последовательно вовлекаются в процесс пролиферации эритробластов (Smith, 1954, 1960). В этот период возникают различные врожденные аномалии, в том числе гематологические. При этом Smith (1953) подчеркивает, что гемопоэтические ткани являются, по-видимому, наиболее устойчивыми, так как очень редко наблюдаются поражения системы крови при аномалиях различных органов у детей. Исключениями являются лишь редко встречающаяся врожденная гипопластическая анемия Фанкони и еще более редкие случаи врожденных физических аномалий при наследственных дефектах эритроцитов.

К анемиям, врожденный характер которых можно признать твердо установленным, относятся некоторые формы гипопластических анемий и широкий класс анемий, вызванных различными наследственными аномалиями эритроцитов. Не исключено, что в дальнейшем будут установлены генетические корни и других анемических состояний. Подтверждением этого может служить сравнительно недавнее открытие наследственных ферментативных аномалий эритроцитов при некоторых анемиях, еще 10 лет назад считавшихся не наследственными, а приобретенными.

Вполне естественно, что врожденные анемии проявляются, как правило, в раннем детстве. Хотя описаны отдельные случаи, когда некоторые из этих анемий обнаруживались впервые у людей зрелого возраста, следует полагать, что эти случаи объясняются не поздним началом заболевания, а легким его течением, затруднившим своевременную постановку диагноза.

Наряду с наследственными анемиями большое значение для гематологии детского возраста имеют анемии, непосредственно связанные с условиями и патологией внутриутробного существования и родов и состоянием организма матери во время беременности. Эти анемии могут быть вызваны самыми различными причинами.

Относительно часто тяжелые анемии новорожденных являются следствием трансплацентарной трансфузии крови плода в материнскую циркуляцию. Эта трансфузия происходит через различные повреждения плацентарного барьера, так как в нормальных условиях он должен быть непроницаемым для крови ребенка. При разных группах крови матери и плода у матери могут развиваться симптомы, аналогичные реакции на переливание несовместимой крови. Кроме геморрагий плода, анемия ново-

рожденного может быть обусловлена также массивной потерей крови при родах вследствие разрывов плаценты, повреждения сосудов ребенка, разрывов пупочного канатика.

Анемии иммунологического происхождения возникают при несовместимости крови матери и ребенка. Эритроциты плода, проникая через плацентарный барьер, вызывают иммунизацию матери, которая приводит к образованию направленных против эритроцитов плода антител, попадающих в его кровь. В результате у новорожденного, а нередко и у плода возникает острая гемолитическая анемия. Эта тяжелая анемия называется гемолитической анемией новорожденных; она дифференцируется по группам крови. Возможно проникновение через плаценту и других антител, в частности антитромбоцитарных и антилейкоцитарных.

Причиной анемии новорожденного может явиться также прием матерью некоторых лекарственных и токсических веществ, оказывающих при трансплацентарной передаче гемолитическое действие на эритроциты плода.

Наконец, большую роль в развитии анемии у новорожденного может играть дефицит у матери веществ, необходимых для образования эритроцитов — железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Из-за этого дефицита ребенок получает при рождении недостаточные запасы таких веществ, что может привести к развитию железодефицитной или витаминдефицитной анемии.

**Классификация анемий детского возраста.** Разнообразие этиологических и патогенетических факторов, определяющих характер различных анемических состояний, крайне затрудняет создание вполне удовлетворительной, логически обоснованной их классификации. Многими авторами предлагались различные принципы построения классификации анемий, но ни одна из этих классификаций не была признана удовлетворительной во всех отношениях даже самими их авторами.

Одной из наиболее распространенных до недавнего времени была классификация анемий по морфологии эритроцитов, основанная на различии их размеров, формы и содержания в них гемоглобина. Анемии разделялись, с одной стороны, на микроцитарные, нормоцитарные и макроцитарные, а с другой стороны, на гипохромные, нормохромные и гиперхромные. Хотя нельзя отрицать исключительно большое значение морфологических отличий для диагноза анемических состояний, подобную классификацию невозможно все же признать принципиально правильной. Она не отражает сущности заболевания, не дает указаний на пути его лечения, не связана с этиологией и патогенезом анемии и характером ее течения. Совершенно различные по этиологии, патогенезу и тяжести анемии могут оказаться близкими по морфологии. Следует также учесть, что в ходе развития заболевания морфология эритроцитов может несколько меняться. Так, например, при аутоиммунных анемиях на разных стадиях могут преобладать либо макроциты, либо микроциты.

Весьма заманчивым было бы создание классификации на этиологической основе. Однако и такой подход связан в настоящее время с непреодолимыми трудностями, поскольку одни и те же этиологические факторы могут приводить к существенно различающимся анемическим состояниям, и, наоборот, различные причины могут вызывать одинаковые или близкие заболевания. Так, например, под воздействием некоторых медикаментов возможно развитие как гипопластической, так и гемолитической анемии. Инфекции могут привести к самым разнообразным анемиям — железодефицитной, витаминдефицитной, гипопластической, гемолитической.

Кроме того, построению этиологической классификации препятствует недостаточная ясность этиологии большинства анемий.

Разделение анемий на острые и хронические, врожденные и приобретенные, с внутриклеточным и внутрисосудистым гемолизом, с аномалиями эритроцитов или с антиэритроцитарными агрессивными факторами в плазме не может быть положено в основу классификации, так как связано с описанием лишь частных проявлений заболевания. Однако такое деление может быть в известной мере использовано для дополнительной характеристики и дифференцировки анемических состояний.

Наиболее правильной является классификация, построенная на патогенетической основе. Однако при разработке такой классификации трудно выдержать патогенетический принцип в чистом виде из-за сложности и неясности патогенеза некоторых анемий и возможности различного сочетания многих патогенетических факторов. Казалось бы, например, что, исходя из этого принципа, следовало бы в первую очередь разделить все анемии на вызванные усиленным разрушением эритроцитов, так называемые гемолитические анемии, и на связанные с сокращением их продукции — гипорегенераторные анемии. Между тем, как уже было отмечено, при некоторых анемиях, обусловленных дефицитом веществ, необходимых для образования эритроцитов, которые обычно относят к анемиям вследствие подавления эритропоэза, значительно сокращена длительность жизни эритроцитов. Следовательно, эти анемии являются в значительной мере гемолитическими. В то же время при одной из форм анемий, вызванных наследственными аномалиями эритроцитов — талассемии, которую включают в число гемолитических, имеют место нарушения эритропоэза.

Гемолитические анемии, вызванные усиленным разрушением эритроцитов из-за их наследственных аномалий, представляют собой по существу глубокие нарушения эритропоэза, приводящие к продукции дефектных эритроцитов. Поэтому приходится отказаться от заманчивого разделения всех анемий на вызванные нарушениями эритропоэза и на гемолитические. Тем не менее термин «гемолитические» полезно сохранить в наименованиях тех анемий, в патогенезе которых главную роль играет сокращение длительности жизни эритроцитов, а следовательно, увеличение интенсивности гемолиза.

Как пример анемии с комплексным патогенезом можно привести еще анемию, вызванную хроническими геморрагиями. Эту анемию следовало бы, на первый взгляд, отнести к анемиям, вызванным усиленным кроворазрушением, которое здесь особенно явно выражено. Однако при длительно продолжающихся кровопотерях, после исчерпания всего запаса железа в организме, эта анемия становится одновременно и железодефицитной.

Несмотря на эти трудности, в последнее время все больше утверждается мнение, что классификация анемий должна быть патогенетической, с некоторыми отступлениями от патогенетического принципа в тех случаях, когда это является целесообразным. При этом, относя ту или иную анемию к какой-либо из групп классификации, следует исходить из ведущего патогенетического фактора, обуславливающего наиболее характерные черты заболевания.

Исходя из этих положений, составлена следующая укрупненная классификация различных анемических состояний детского возраста. Более детальные подразделения произведены в главах, посвященных рассмотрению отдельных видов анемий.

## **I. Дефицитные анемии.**

1. Железодефицитные анемии.
2. Витаминодефицитные анемии.
3. Протеинодефицитные анемии.

## **II. Гипо- и апластические анемии.**

1. Врожденные гипо- и апластические анемии.
2. Приобретенные гипо- и апластические анемии.

## **III. Геморрагические анемии.**

1. Анемия вследствие острых кровопотерь.
2. Анемия вследствие хронических кровопотерь.

## **IV. Гемолитические анемии, вызванные наследственными аномалиями эритроцитов.**

1. Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия.
2. Наследственные несфероцитарные гемолитические анемии.
3. Наследственная овалоклеточная гемолитическая анемия.
4. Гемолитические анемии при ферментативных аномалиях эритроцитов, вызванные лекарственными, химическими и растительными веществами.
5. Гемоглобинопатия.
6. Эритропорфирии.

## **V. Гемолитические анемии, вызванные приобретенными аномалиями эритроцитов.**

1. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

## **VI. Иммунные гемолитические анемии.**

1. Изоиммунные гемолитические анемии.
2. Аутоиммунные гемолитические анемии.

## **VII. Гемолитические анемии, вызванные неиммунными агрессивными факторами.**

1. Токсические гемолитические анемии.
2. Анемии, вызванные внутриэритроцитарными паразитами.
3. Ожоговая анемия.

## **VIII. Анемии при различных заболеваниях.**

1. Анемии при инфекциях.
2. Анемии при злокачественных заболеваниях.
3. Анемии при коллагеновых заболеваниях.
4. Анемии при других заболеваниях.

В приведенной классификации в группу I выделены анемии, вызванные дефицитом веществ, необходимых для образования эритроцитов,

так называемые дефицитные анемии. Патогенез этих анемий в настоящее время уже в значительной мере выяснен, и они могут быть подразделены по виду веществ, дефицит которых приводит к развитию анемии. Встречается и сочетание дефицитов нескольких таких веществ, но обычно дефицит одного из них является ведущим и по нему классифицируют анемию. В этой группе не выделены отдельно дефициты меди, марганца и других микроэлементов, так как они обычно не проявляются самостоятельно, а сочетаются с недостаточностью железа.

В группу II отнесены гипо- и апластические анемии — тяжелые заболевания, вызванные опустошением костного мозга. В этиологии и патогенезе этих анемий до сих пор остается еще много неясностей, и разделение их по патогенетическому принципу пока не представляется возможным. Поэтому в классификации они подразделены только на врожденные и приобретенные, что имеет существенное значение с точки зрения как диагноза, так и выбора наиболее целесообразной терапии.

В группе III геморрагических анемий сочетаются этиологический и патогенетический факторы, заключающиеся в потере крови, особенно ее форменных элементов. Деление этих анемий на связанные с острыми и хроническими кровопотерями оправдано различным течением заболевания и различными способами лечения; оно является по существу патогенетическим.

В группе IV объединен обширный и разнообразный класс анемий, вызванных различными наследственными аномалиями эритроцитов, приводящими к сокращению длительности их жизни. Аномалии могут касаться общей структуры эритроцитов, их ферментативных систем, аминокислотного состава молекулы гемоглобина или структуры гема. Этиология большинства этих анемий еще не установлена, что затрудняет выделение отдельных их видов в этой группе. Поэтому приходится классифицировать некоторые из этих анемий — сфероцитарную, овальноклеточную и несфероцитарные — по морфологическим признакам. Так как ведущим симптомом всех этих анемий является резко увеличенная интенсивность гемолиза, их называют гемолитическими.

В группу V включена только единственная анемия, обусловленная приобретенными аномалиями эритроцитов, — так называемая пароксизмальная ночная гемоглобинурия, крайне редко встречающаяся в детском возрасте. Возможно, что выделение ее в отдельную группу вызвано недостаточной изученностью этиологии и патогенеза и что после их выяснения можно будет установить ее связь с другими видами анемий.

Анемии группы VI представляют собой гемолитические анемии, при которых усиленное разрушение в отличие от анемий пятой и четвертой групп вызвано не дефектами эритроцитов, а содержащимися в крови антителами. Поэтому эти анемии названы иммунологическими.

В группу VII объединены анемии различной этиологии, вызванные направленными против эритроцитов агрессивными факторами, но в отличие от анемии группы VI преимущественно неиммунного происхождения.

Последняя, группа VIII классификации, в которой указаны анемии, сопутствующие различным заболеваниям, противоречит принятому патогенетическому построению всей классификации. Однако невозможно разделить эти анемии по их патогенезу, так как они обусловлены, как правило, сочетанием нескольких патогенетических факторов, каждый из которых мог бы явиться причиной развития анемии определенного типа. При различных заболеваниях как гематологических, так и негематологических возможен дефицит железа, тормозящее воздействие на костно-

мозговое кроветворение, возникновение аутоантител, появление в плазме гемолизирующих веществ. Поэтому приходится выделять эти анемии отдельной группой, как это сделано в настоящей классификации, либо же вовсе не включать их, поскольку любая анемия, возникающая при каком-либо заболевании, может быть отнесена к одному или нескольким видам анемий, указанным в остальных разделах классификации.

В классификацию не включена описанная в 1890 г. Von Jaksch анемия детей младшего возраста, вошедшая во многие руководства по гематологии как анемия Якш-Гайема. По современным представлениям, описанное под этим названием заболевание представляет собой не определенную нозологическую форму, а гетерогенный синдром, относящийся к различным анемиям: инфекционно-токсическим, алиментарным, наследственным гемолитическим, которые Jaksch не мог дифференцировать при уровне развития гематологической науки и состоянии диагностических методов его времени.

Приведенная классификация анемий детского возраста, как и все существующие, не может считаться исчерпывающей, но она удобна для разделения и рассмотрения анемических состояний. Поэтому данная классификация положена в основу дальнейшего более детального рассмотрения различных видов анемий детского возраста.

## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНЕМИЙ

**Клинические проявления.** Хотя анемии разных видов оказывают различное воздействие на организм больного, многие из этих воздействий являются общими для всех анемических состояний, приводящих к снижению уровня эритроцитов. Наиболее существенные из них заключаются в нарушениях кровообращения, дыхания, мозговой деятельности и в общей слабости.

Снижение общего количества эритроцитов отражается на дыхательной функции эритрона, так как приводит к сокращению переносимого эритроцитами количества кислорода. Несмотря на это, общее потребление кислорода тканями не подвергается заметным изменениям, благодаря существующим в организме компенсаторным механизмам. Они заключаются в ускорении кровообращения и в снижении кислородного давления в тканях и насыщения кислородом венозной крови.

Как видно из кривых диссоциации оксигемоглобина (см. рис. 1), при пониженном парциальном давлении кислорода уменьшается содержание оксигемоглобина в эритроцитах. Поскольку в артериальной крови насыщение крови кислородом близко к 100%, уменьшение кислородного давления в тканях приводит к увеличению разности в насыщениях кислородом артериальной и венозной крови, т. е. к большей отдаче кислорода каждым эритроцитом. Ускорение же кровообращения, особенно выраженное при тяжелых анемиях, увеличивает количество эритроцитов, поступающих в ткани в единицу времени. Оно облегчается уменьшением вязкости крови вследствие снижения количества содержащихся в ней эритроцитов.

Степень компенсации путем уменьшения кислородного давления в тканях различна для разных органов, так как это давление неодинаково в них при нормальных условиях. Меньше всего нормальное кислородное давление, а следовательно, и возможность увеличения отдачи кислорода

эритроцитами в сердце, а затем в головном мозгу и мышцах; поэтому больше всего страдают от анемий сердце, мозг и мускулатура (Cazal, 1957).

Компенсация снижения количества эритроцитов далеко не безразлична для организма — усиление кровообращения увеличивает нагрузку сердца, а снижение насыщения кислородом венозной крови повышает содержание в ней двуокси углерода, что вызывает затруднения в дыхании и одышку. Ускорение кровообращения происходит за счет увеличения амплитуды сокращений сердца и учащения систол. В соответствии с тяжестью анемии учащается пульс, доходящий до 100—120 в минуту. Вследствие усиленной нагрузки часто наблюдается расширение сердца, а иногда нарушения доходят до сердечной недостаточности. Часто прослушивается систолический шум, который иногда ошибочно принимают за шум органического происхождения, в то время как он обусловлен анемией.

При начавшихся в раннем детстве регенераторных гемолитических анемиях, т. е. анемиях со значительно повышенной эритроидной активностью, возникают характерные скелетные изменения, вызванные резкой гиперплазией костного мозга. При этих же анемиях вследствие усиленного разрушения эритроцитов наблюдается обычно спленомегалия и в меньшей степени увеличение печени.

Одним из наиболее характерных внешних признаков анемии является бледность кожи, слизистых оболочек и склер, особенно выраженная при тяжелых анемиях. Бледность нередко маскируется желтухой, встречающейся при некоторых анемиях. В случаях, требующих для поддержания жизни ребенка систематических трансфузий крови, наблюдается темная и бронзовая окраска кожи.

Как правило, анемия вызывает нарушения со стороны мышечной системы — слабость, утомляемость, трудность преодоления физической нагрузки. Нередко наблюдаются отклонения от нормы центральной нервной системы, являющиеся результатом мозговой аноксии. Почти всегда отмечается легкая возбудимость, отсутствие аппетита, апатия.

Таким образом, анемии у детей представляют собой тяжелые заболевания, отражающиеся на многих органах и системах ребенка; некоторые из них всегда заканчиваются летально, другие требуют систематического и своевременного начала лечения.

**Кровь и костный мозг.** Количество гемоглобина и эритроцитов бывает при разных формах и на разных стадиях анемий различным, от субнормальных до самых низких. Легкими и умеренными считаются анемии с уровнем гемоглобина выше 9—10 г%. Они почти бессимптомны, за исключением некоторой слабости и легкой утомляемости. При выраженной анемии с количеством гемоглобина 6—9 г% уже проявляются отмеченные симптомы, но возможна достаточно активная жизнедеятельность больного. При более низком количестве гемоглобина, когда развивается затрудненное дыхание и нарушение сердечной деятельности, ребенок является тяжелобольным. Уровень гемоглобина ниже 3 г% уже несовместим с жизнью и требует систематических переливаний крови, являющихся единственным способом продления жизни больного.

Уменьшение количества эритроцитов не приводит к адекватному снижению общего объема крови, так как оно в значительной мере компенсируется увеличением объема плазмы. Однако эта компенсация не является полной — при анемиях может несколько уменьшаться общая масса крови (Cazal, 1955), что в известной мере вуалирует анемию, поскольку количество эритроцитов и гемоглобина определяется в единице объема крови.

В зависимости от вида анемии костный мозг может быть как гиперплазированным, т. е. богатым эритроидными клетками, так и гипоплазирован, т. е. содержать малое количество ядерных клеток красного ряда. Эффективный эритропоэз также может быть повышенным или пониженным. Как уже было отмечено, в первом случае говорят о регенераторной анемии, а во втором — об арегенераторной.

**Гемоглинемия и гемоглинурия, роль гаптоглобина.** Поскольку в нормальных условиях эритроциты разрушаются в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, освобождающийся из красных клеток гемоглобин не поступает в плазму. Поэтому в норме в плазме содержится лишь ничтожное количество гемоглобина, не превышающее 4 мг%. Невелико содержание гемоглобина в плазме и при анемиях с внесосудистым гемолизом. В случаях же тяжелых анемий с внутрисосудистым гемолизом, т. е. с разрушением эритроцитов в циркулирующей крови, освобождающийся гемоглобин выделяется непосредственно в плазму и концентрация его резко повышается. Повышение содержания гемоглобина в плазме называется гемоглинемией.

При гемоглинемии свободный гемоглобин плазмы соединяется со специфическим белком плазмы — гаптоглобином, причем одна его молекула связывает две молекулы гемоглобина (Laurell, Nyman, 1957). Гаптоглобин, открытый в 1938 г. Polopovski и Jayle, представляет собой одну из составных частей  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции. Путем электрофореза на крахмальном геле Smithies (1955) установил существование трех основных генетически обусловленных генотипов гаптоглобина — Hp 1-1, Hp 2-2 и Hp 2-1, свойственных сывороткам крови различных людей; в дальнейшем было обнаружено еще несколько редко встречающихся фенотипов (Giblett, 1966). На основании работ Smithies, Connell, Dixon (1962) установлено, что молекула гаптоглобина состоит из двух полипептидных цепей  $\alpha$  и  $\beta$ . Цепь  $\beta$  идентична при всех фенотипах, а различия  $\alpha$ -цепей, определяющие отличия электрофоретических свойств гаптоглобина, обусловлены двумя аллельными, кодминантными, аутосомными генами, Hp<sup>1</sup> и Hp<sup>2</sup>. По данным М. М. Алимовой и соавт. (1967), частота гена Hp<sup>1</sup> равна 0,388.

Нормальное содержание гаптоглобина в сыворотке крови у детей колеблется в норме от 80 до 130 мг% (М. М. Алимова и соавт., 1965); этого количества достаточно для того, чтобы связать до 150 мг гемоглобина на 100 см<sup>3</sup> сыворотки (Brus, Lewis, 1959). Большой молекулярный вес гаптоглобино-гемоглобинового комплекса (310 000) предотвращает его прохождение в мочу, он поглощается из плазмы клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в которой гемоглобин постепенно превращается обычным путем в билирубин. Когда количество гемоглобина, выделившееся при внутрисосудистом гемолизе, превосходит связывающую способность гаптоглобина и предельную способность почечных клубочков к реабсорбции гемоглобина, составляющую 100—150 мг на 100 см<sup>3</sup> плазмы (Crosby, 1954), гемоглобин начинает выделяться с мочой — наступает так называемая гемоглинурия. Несвязанный свободный гемоглобин может окисляться в метгемоглобин и метгемальбумин, которые также выделяются с мочой.

Таким образом, гемоглинурия возникает при значительной гемоглинемии, обусловленной быстрым и интенсивным внутрисосудистым разрушением эритроцитов. В зависимости от количества выделяемого с мочой гемоглобина моча может быть розовой, красной, коричневой и даже черной. Плазма при выраженной гемоглинемии принимает



красный или коричневый цвет. Пониженный уровень гаптоглобина в плазме способствует возникновению гемоглобинурии. В свою очередь, усиленный гемолиз, вызывающий повышенное потребление гаптоглобина, приводит к снижению его уровня (Е. И. Турченко и Л. И. Блинова, 1968). Гаптоглобин отсутствует у новорожденного, он появляется только в конце первой или второй недели жизни (Smith, 1960).

**Билирубинемия, желтуха и выделение уробилиногена.** Как было показано при рассмотрении вопросов гемолиза, при нормальном разрушении эритроцитов в клетках ретикуло-эндотелиальной системы гемоглобин, освобождая железо, постепенно превращается в непрямой билирубин, поступающий в плазму. Печень трансформирует непрямой билирубин в прямой и выделяет его в желчь. В норме уровень билирубина в плазме не превышает долей миллиграмм-процента, при некоторых же анемиях с внесосудистым гемолизом уровень билирубина в плазме повышается, наступает так называемая билирубинемия. Избыток билирубина приводит к развитию желтухи, характерной для ряда анемий. Степень билирубинемии зависит не только от интенсивности гемолиза, но и от способности печени удалять билирубин из плазмы; поэтому степень билирубинемии далеко не в полной мере связана с интенсивностью гемолиза. Несмотря на усиленное разрушение эритроцитов, при некоторых анемиях количество билирубина в плазме повышается чаще всего незначительно — до 1—3 мг%, а иногда остается даже нормальным. В этих случаях анемия не сопровождается желтухой.

Поскольку удаляемый печенью из плазмы билирубин превращается в уробилин, выделяемый в основном с калом, при анемиях, вызванных усиленным разрушением эритроцитов, увеличивается количество уробилина в кале. Это количество в некоторой мере характеризует интенсивность гемолитических процессов (Т. В. Фокина, 1962). Почки выделяют лишь незначительную долю уробилиногена и количество его в моче не связано непосредственно с количеством разрушающихся эритроцитов.

**Гемосидероз и гемохроматоз.** При анемиях, требующих систематических трансфузий крови в течение длительного периода, в организме вследствие отложения железа, освобождающегося при разрушении эритроцитов, образуется избыток железа. Оно откладывается в различных тканях и органах. До тех пор пока отложения железа не вызывают повреждений тканей, они называются гемосидерозом; гемохроматозом же обозначают избыточные отложения железа, приводящие к повреждениям тканей и нарушению нормального функционирования органов. При некоторых тяжелых анемиях гемохроматоз является одним из главных факторов, ограничивающих возможность продления жизни больного. Особенно тяжело отражается гемохроматоз на сердце, печени и поджелудочной железе. До сих пор остается неясным механизм вредного воздействия отложений железа на различные органы, но наличие подобного воздействия может быть признано бесспорным (Dubin, 1955). Возможно, что в развитии гемохроматоза имеет значение сочетание гемосидероза с гипоксией.

## ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

### 1. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

**Распределение железа в организме.** Различные металлы, содержащиеся в организме, играют важную роль в поддержании нормальной его жизнедеятельности. Особое место среди них занимает железо, как в количественном отношении, так и по ответственности выполняемых им функций. В то время как в крови и тканях взрослого человека находится 4—5 г железа, остальные металлы представлены крайне незначительными количествами, измеряемыми миллиграммами или десятками микрограммов. Железо не только является основным элементом гемоглобина, обеспечивающим выполнение главной его функции — переноса кислорода, но входит также в состав миоглобина и клеточных дыхательных ферментов. Поэтому недостаток железа в организме приводит к ряду патологических симптомокомплексов, объединяемых названием «железодефицитные анемии».

Как у взрослых людей, так и у детей старше 2—3 лет в норме около  $\frac{2}{3}$  железа сосредоточено в гемоглобине эритроцитов, циркулирующих в крови. У новорожденных и детей младшего возраста доля железа в эритроцитах еще больше и достигает 80% и более. В каждом грамме гемоглобина содержится 3,4 мг железа, или, другими словами, 0,34%. Следовательно, при объеме (в л) крови ребенка, равной 7—8% от его веса и при уровне гемоглобина 13—15 г%, на каждый килограмм веса ребенка приходится 30—40 мг эритроцитарного железа. Приблизительно в тех же пределах колеблется количество этого железа на 1 кг веса взрослых людей; эритроциты мужчины содержат 2,5—3 г железа.

Общее количество железа в организме примерно в  $1\frac{1}{2}$  раза больше, чем в гемоглобине, т. е. составляет у детей старшего возраста и взрослых 50—60 мг на 1 кг веса. У новорожденных и младших детей это количество несколько выше. Железо, не включенное в эритроциты, распределено между плазмой, костным мозгом, клетками ретикуло-эндотелия, ферментами, некоторыми органами и мышцами. Очень невелико количество освободившегося при разрушении эритроцитов железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, так как оно не задерживается в этих клетках, а быстро переходит в плазму и утилизируется для эритропоэза. Ничтожно мало количество железа, заключенное в различных ферментах. Количество железа плазмы также сравнительно мало, несмотря на его большое значение в кругообороте железа. Оно составляет в норме всего лишь около 1 мг на 1 л плазмы, т. е. при объеме плазмы 4—5% от веса ребенка равно 0,04—0,05 мг на 1 кг. Даже у взрослого человека общее содержание железа в плазме не превышает 3 мг. Железо в предстатках эритроцитов в костном мозгу можно оценить, в соответствии с данными Casal, в 0,35—0,45 мг на 1 кг веса ребенка.

Активно функционирующее железо эритроцитов, эритробластов, миоглобина, ферментов называют геминным. Остальное, так называемое негеминное железо, за исключением небольшого количества транспортного железа в плазме, находится в мышцах и органах. Железо органов, особенно печени, является основным резервом, используемым для продукции эритроцитов при временном недостатке подвода или повышенных потерях железа. Что же касается негеминного железа мышц, то оно способно служить резервом для образования миоглобина. Однако Casal полагает, что это железо может быть частично утилизировано и для эритропоэза. Железо тканей трудно поддается количественному изучению. Finch (1950) оценивает его содержание в печени, селезенке и других органах в 20%, а Schariga и Dreifus (1958) нашли, что в мышцах находится 14,6% всего имеющегося в организме железа, причем 3,2% — в виде миоглобина.

Негеминное железо находится в тканях в виде двух железо-белковых соединений: ферритина и гемосидерина. Ферритин является соединением  $\gamma_1$ -глобулина — апоферритина, имеющего молекулярный вес 465 000, с ионами трехвалентного железа  $Fe^{+++}$ . Ферритин растворим в воде. Он содержит от 10 до 24% железа, но не окрашивается, что осложняет его идентификацию. *In vitro* нетрудно отделить железо ферритина от апоферритина и вновь соединить с ним. Гемосидерин также является, по-видимому, соединением железа с апоферритином, но с большим отношением количества гипоксид-железа к количеству белка (Granick, 1954). Гемосидерин нерастворим в воде. Он легко окрашивается, например, берлинской лазурью, но виден также без окраски в виде золотистых гранул. Содержание железа в нем больше, чем в ферритине, и доходит до 40%. Как ферритин, так и гемосидерин могут быть использованы для эритропоэза. В норме основной формой негеминного железа является ферритин. При гемолитических анемиях и во всех случаях избыточного отложения железа в тканях как относительное, так и абсолютное количество гемосидерина резко увеличивается.

Небольшое количество трехвалентного окрашиваемого, но отличающегося от гемосидерина железа содержится в виде мелких глыбок или зерен в сидеробластах, составляющих, по мнению Heilmeyer и Hittmair (1960), подтвержденному Т. С. Истамановой (1963), в норме 20—30% всех эритроидных клеток костного мозга. Включения железа встречаются в полихроматофильных и оксифильных, но отсутствуют в базофильных нормобластах и в эритробластах. По мере созревания красных клеток костного мозга эти включения постепенно утилизируются, поэтому они почти не наблюдаются в эритроцитах. В нормальных условиях количество эритроцитов с включениями гранул железа, так называемых сидероцитов, не превышает нескольких долей процента (Ю. П. Уринсон и М. М. Тушинская, 1961; Л. М. Фридман, 1960).

Количество сидеробластов повышено при анемиях с неэффективным эритропоэзом — мегалобластических и талассемии. При этих заболеваниях повышено и количество сидероцитов; оно бывает выше нормы и после спленэктомии (Crosby, 1957). В противоположность этому при железодефицитных анемиях количество сидеробластов значительно понижено (Karlan с соавт., 1954), что может явиться ценным диагностическим признаком. Как сидеробласты, так и сидероциты легко обнаруживаются в мазках при окраске берлинской лазурью или по методу Ю. П. Уринсона и М. М. Тушинской (1961) с использованием желтой кровяной соли, соляной кислоты и сафронина.

Хотя по вопросу о распределении железа в организме в нормальных условиях имеются существенные расхождения между мнениями различных авторов, можно все же ориентировочно принять приведенные в табл. 5 данные о распределении железа между разными органами и тканями.

Т а б л и ц а 5  
Распределение железа в организме

	Количество железа (в %) от общего его количества	
	у взрослых и детей среднего и старшего возраста	у новорожденных
Эритроциты	65—70	80
Костный мозг, плазма, ретикуло-эндотелий, ферменты	1	1
Печень, селезенка и другие органы	10—15	10—12
Мышцы	20—22	7—9

Общее количество резервного железа может быть принято в норме для детей школьного возраста и взрослых 30% от железа, содержащегося в эритроцитах.

**Потребление и потери железа.** В физиологических условиях потребность в экзогенном железе растущего детского организма определяется двумя факторами: неизбежными в процессе нормальной жизнедеятельности потерями железа и увеличением веса, а следовательно, и объема крови ребенка. У взрослого человека в норме вся потребность ограничивается первым из этих факторов, так как при эритроцитарном равновесии количество железа, необходимое для гемоглобинообразования, равно количеству, освобождающемуся при разрушении эритроцитов.

Потери железа невелики по сравнению с потреблением его для эритропоэза. По данным Salera и Tamburino (1953), эти потери составляют 10% от железа, используемого для эритропоэза, но большинство авторов считают, что они значительно ниже и в нормальных условиях не превосходят у мужчины 1—1,5 мг в сутки (Dubach, Moore и Callender, 1955; Layrisse, 1966, и др.). В отношении потерь железа у детей до сих пор еще не имеется достаточно надежных данных, но следует полагать, что они несколько ниже и составляют у детей младшего возраста приблизительно 0,5 мг в сутки (Cazal, 1957).

Железо выделяется из организма в небольших количествах с калом, мочой и желчью. Кроме того, с калом выводится большое количество неабсорбированного кишечником железа, особенно в случае чрезмерного подвода железа с пищей или неспособности желудочно-кишечного тракта к его утилизации. Железо расходуется также на рост волос и ногтей, а особенно в связи с десквамацией кожи. Cazal (1957) отмечает, что рыжие волосы содержат в 5 раз больше железа, нежели волосы другого цвета (10 мг против 2 мг на 100 г волос) и, следовательно, рыжие люди теряют значительно больше железа. Потери железа с потом невелики в странах с умеренным климатом, но в тропиках могут оказываться довольно значительными. В жарком климате или при работе, связанной с высокой

температурой, потери железа могут возрасти на 0,5—1 мг в сутки (Dubach, Callender и Moore, 1948). Некоторые авторы указывают на основании исследований, проведенных в Индии, что это увеличение потерь может достигать 2—6 мг в сутки (Hussain и Patwardhan, 1959, и др.).

Наряду с физиологическими потерями железа при некоторых условиях могут иметь место дополнительные, иногда весьма значительные потери. У женщин особенно велики потери при менструациях, беременности, кормлении. У детей одной из основных причин дополнительного расхода железа являются скрытые и явные кровотечения. Количественно утечка железа может быть определена по объему потерянной крови, поскольку в 1 см<sup>3</sup> крови содержится приблизительно 0,5 мг железа. Так как на протяжении жизни ребенка почти неизбежны те или иные случаи потерь крови, общее количество ушедшего с кровью железа может оказаться довольно значительным. Особенно велико оно при инвазиях кровососущими глистами, высасывающими большое количество крови, железо которой лишь частично остается в организме. Немаловажное значение имеют также кровотечения плода в материнскую циркуляцию и потери крови при родах, которые уменьшают первоначальный запас железа ребенка.

Причиной дополнительного потребления железа могут являться также инфекции. Этот вопрос еще недостаточно ясен в количественном отношении, но имеются данные об усиленном потреблении железа тканями при инфекциях (А. М. Федотова, 1959; Dubach, Callender и Moore, 1955). В частности, отмечается повышение абсорбции железа, принимающего участие в некоторых иммунологических процессах, ретикуло-эндотелиальной системой (Demulder, 1958).

Вторая причина дополнительного потребления железа ребенком определяется его непрерывным ростом. Нормальный доношенный ребенок весом 3,5 кг рождается с объемом крови 300 см<sup>3</sup> и количеством гемоглобина 17—21 г%, т. е. с общим количеством гемоглобина 60 г. Поскольку в гемоглобине содержится 0,34% железа, количество его в эритроцитах нормального новорожденного составляет приблизительно 200 мг. Кроме того, в тканях новорожденного имеется еще 50 мг преимущественно негеминного железа (Josephs, 1953). Таким образом, нормальный ребенок появляется на свет с 250 мг (0,25 г) железа. В организме же взрослого человека содержится 4—5 г, в среднем 4,5 г железа. Следовательно, за время от рождения до достижения полного физического развития, т. е. за 17—18 лет, количество железа должно увеличиться на 4,25 г. Для этого необходим средний прирост содержания железа 240 мг в год.

К концу первого года жизни вес ребенка утраивается, а количество его крови увеличивается приблизительно до 700 г (А. Ф. Тур, 1963). Если принять уровень гемоглобина годовалого ребенка 12 г% и считать, что количество железа в тканях пропорционально весу ребенка, то общее количество железа в его организме составит:  $700 \times 0,12 \times 3,4 + 50 \times 3 = 436$  мг, т. е. на 186 мг больше, чем при рождении. Следовательно, средний прирост железа в течение первого года жизни ребенка равен 0,5 мг в сутки. В другие периоды жизни ребенка необходимый прирост количества железа может быть еще больше.

Таким образом, уже с первого года жизни ребенка для обеспечения возможности его нормального роста и компенсации физиологических потерь железа требуется приблизительно 1 мг железа в сутки. В период полового созревания это количество увеличивается до 1,5—2 мг. В патологических условиях у детей, родившихся с пониженным запасом железа,

имевших серьезные кровотечения, у недоношенных и т. п. потребность в железе в течение первых лет жизни еще выше. Единственным естественным источником для обеспечения этой потребности является вводимое с пищей алиментарное железо. В случае необходимости возможно, конечно, дополнительное введение в организм лекарственного железа.

**Абсорбция железа.** Вводимое с пищей железо абсорбируется в нормальных условиях в двенадцатиперстной кишке и прилегающем к ней небольшом участке тонкого кишечника. Только при анемиях абсорбция происходит на больших участках тонкого кишечника, а иногда даже частично в толстом (Waek и Wyatt, 1959). Всасывание в клетки кишечника возможно лишь тогда, когда железо находится в форме хлористоводородной соли двухвалентного закисного железа  $Fe^{++}$ , которое способно проходить через клеточную мембрану слизистой кишечника, в то время как для содержащегося в пище трехвалентного окисного железа  $Fe^{+++}$  она непроницаема. Поступающее в желудок алиментарное железо подвергается действию соляной и других кислот желудочного сока и ионизируясь, превращается в пригодное для усвоения закисное железо. Этому процессу способствуют редуцирующие вещества, особенно аскорбиновая кислота (И. Г. Андрианова, 1960, 1963; Schulz и Smith, 1958), а также медь. С другой стороны, интенсивность редукции железа снижается в присутствии веществ, соединяющихся с железом в нерастворимые соли — фосфаты, кальций, соединения фитина (Sharpe и соавт., 1950), а также при большом объеме принимаемой пищи. Известно, кроме того, что всасыванию железа способствует нормальная кишечная флора, а подавление ее антибиотиками уменьшает усвоение железа.

Однако только способная ионизироваться часть алиментарного органического железа, так называемое утилизируемое железо, поддается действию желудочного сока и превращается в закисное железо. Остальная часть его не может быть использована и выводится с экскрементами. Кроме того, как указывают И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1962), не все ионизируемое железо может быть утилизировано, часть его сохраняет свою неусвояемую окисную форму ( $Fe^{+++}$ ) и выводится из организма. Поэтому составленные в прежние годы таблицы количества утилизируемого железа в разных пищевых продуктах, в которых указывалось количество ионизируемого железа, дают сильно преувеличенные значения.

Редуцированное двухвалентное железо всасывается эндотелиальными клетками слизистой оболочки кишечника. Ионы железа в клетках слизистой оболочки соединяются с апоферрином, окисляются и образуют ферритин, в котором железо содержится уже в трехвалентной форме  $Fe^{+++}$ , неспособной проходить через клеточную мембрану слизистой оболочки кишечника; поэтому железо должно снова восстановиться в двухвалентную форму  $Fe^{++}$ . Это восстановление происходит постепенно при участии фермента ксантино-оксидазы. Образовавшиеся ионы  $Fe^{++}$  свободно проходят через кишечную стенку и поступают в плазму, откуда транспортируются в костный мозг. При пониженных запасах железа в депо часть  $Fe^{++}$  поступает в печень и другие органы, откладываясь в них в виде ферритина.

Количество железа, подводимое в течение суток с пищей, обычно больше ежесуточных потерь железа. Тем не менее в норме не происходит чрезмерного его накопления в организме, так как абсорбируется лишь около 10% всего вводимого железа. В то же время при некоторых анемиях абсорбция резко усиливается и достигает 80—90%. Отсюда следует, что существует механизм, регулирующий абсорбцию железа желудочно-кишеч-

ным трактом в зависимости от потребностей организма. Такой механизм необходим для защиты организма от вредных для него чрезмерных отложений железа в тканях, но он является, по-видимому, далеко не простым и остается до настоящего времени еще недостаточно ясным.

Наhn с соавторами (1939) предложили теорию «блокады слизистой оболочки кишечника», по которой полное насыщение апоферритина слизистой оболочки кишечника железом тормозит дальнейшую его абсорбцию. Granick (1954) развил эту теорию, высказав мнение, что по мере увеличения объема вводимого железа и насыщения им апоферритина, количество которого остается неизменным, снижается абсорбционная способность желудочно-кишечного тракта. Однако против этой теории были выдвинуты серьезные возражения (Erlandson, 1962, и др.), так как эффект блокады проявляется только при нефизиологически больших дозах железа и, кроме того, теория «блокады» не в состоянии объяснить усиление абсорбции при некоторых анемиях. Этой теории противоречит также то, что при увеличении массы вводимого железа, хотя и уменьшается абсорбируемая его доля, но общее количество абсорбированного железа увеличивается. Так, например, у негров банту встречается заболевание, связанное с чрезмерными отложениями железа, вызванными недостаточным и в то же время неправильным питанием, хотя и с большим содержанием железа (Gillman и Gillman, 1945). Поэтому следует полагать, что «блокада слизистой оболочки кишечника» является далеко не полным и во всяком случае не единственным регулятором абсорбции железа желудочно-кишечным трактом.

Более всего соответствует характеру изменений абсорбции железа при различных физиологических и патологических условиях гипотеза о механизме, контролируемом тремя факторами: 1) количеством гемоглобина, т. е. степенью анемии; 2) скоростью утилизации железа из плазмы, т. е. потенциальным эритропозом; 3) количеством депонированного железа в тканях. Вопрос об относительном значении каждого из этих факторов остается спорным. Так, И. Г. Андрианова (1960) считает, что основным фактором, определяющим всасывание железа из желудочно-кишечного тракта, является величина запаса железа в организме. Finch с соавторами (1950) полагают, что роль величины запаса железа в регуляции абсорбции является второстепенной; его понижение не усиливает заметно абсорбцию железа, что подтверждается медленным восстановлением этих запасов после кровопотерь. Еще в 1936 г. Fontes и Thivolle (1936) показали в экспериментах на собаках отсутствие стимуляции абсорбции железа сидеропенией. С другой стороны, чрезмерное отложение железа в органах далеко не всегда снижает интенсивность его абсорбции, что видно хотя бы на примере больных талассемией, когда, несмотря на угрожающие жизни больного гемосидероз и гемохроматоз, абсорбция железа остается повышенной. По-видимому, регулирующая роль уровня железа в тканях проявляется только в нормальных условиях при нормальном уровне гемоглобина и эритропоза. Поэтому в организме здорового человека автоматически поддерживаются нормальный уровень и распределение железа.

На основании анализа анемических состояний, при которых усиливается абсорбция железа, можно сделать вывод, что это усиление происходит лишь при сочетании анемии с усиленным потенциальным эритропозом (Erlandson, 1962). Этим объясняется усиление абсорбции при гемолитических анемиях, характеризующихся усиленным эритропозом, и витаминodefицитных анемиях, при которых, несмотря на пониженный

эффективный эритропоэз, резко повышен потенциальный. Этим же объясняется и отсутствие подобного усиления в случаях апластических анемий, когда при тяжелой анемии имеется почти полное подавление эритропоэза.

На абсорбцию железа желудочно-кишечным трактом могут оказать влияние некоторые патологические состояния. При целиакии, хронических поносах, гипотрофии, ахлоргидрии, дефиците белков и витамина С, некоторых аномалиях желудочно-кишечного тракта существенно снижается интенсивность абсорбции железа. Инфекции уменьшают абсорбцию железа лишь тогда, когда они непосредственно касаются желудочно-кишечного тракта. Однако инфекция и другие заболевания косвенно приводят к уменьшению количества вводимого с пищей железа вследствие обычной при них потери аппетита.

**Транспорт и кругооборот железа.** Абсорбированное кишечником алиментарное железо проникает в плазму. Туда же переходит из клеток ретикуло-эндотелиальной системы железо, освободившееся после разрушения эритроцитов, а также железо, выделившееся после распада миоглобина и тканевых ферментов. При недостатке железа для гемоглобинообразования оно поступает в плазму дополнительно из печени и других депонирующих органов. Все входящее в плазму железо находится в двухвалентной закисной форме  $Fe^{++}$ . В плазме это железо соединяется со специфическим белком —  $\beta_1$ -глобулином, называемым трансферрином или сидерофилином. Существует несколько генетически обусловленных его разновидностей, основным из которых является повсеместно распространенный тип С. Молекулярный вес трансферрина около 90 000, одна молекула его связывает два иона двухвалентного железа. Нормальный уровень его равен 0,25 г%, т. е. 3% общего белка сыворотки. Синтез трансферрина происходит в печени. Он передает плазменное железо в костный мозг, тканям, депонирующим органам. Основная часть этого железа используется костным мозгом для эритропоэза, небольшая часть идет в ткани для покрытия потерь железа, образования миоглобина и ферментов; у растущего ребенка к этому добавляется железо, необходимое в связи с увеличением объема органов и тканей. Если при дефиците железа плазма получает его частично из печени и селезенки, то при отсутствии дефицита и недостаточном запасе железа в депонирующих органах оно, наоборот, поступает из плазмы в эти органы. Образовавшиеся в костном мозгу эритроциты после определенного времени их пребывания в циркулирующей крови разрушаются и находившееся в них, равно как и в других железосодержащих клетках, железо возвращается в плазму. При эритроцитарном равновесии количество этого железа достаточно для образования новых клеток; у растущего же ребенка в связи с увеличением количества гемоглобина и миоглобина для этой цели дополнительно используется часть экзогенного железа.

На рис. 12 показан схематически кругооборот железа в организме. При этом поступление железа в депо и возвращение его в плазму указаны условно пунктирными стрелками, поскольку эти процессы имеют место только при дефиците железа или при недостаточных его запасах. В нормальных условиях у взрослого человека экзогенное алиментарное железо используется только для компенсации сравнительно небольших потерь, а свыше 90% кругооборота железа совершается по замкнутому циклу, связанному с образованием и разрушением эритроцитов. Этот цикл отмечен на рис. 12 жирными стрелками. У растущего же ребенка доля кругооборота по этому циклу значительно меньше, так как приобретает боль-



шое значение аккумуляция экзогенного железа для обеспечения роста и увеличения объема крови.

При некоторых патологических состояниях также нарушается нормальный кругооборот железа. Когда потребность в экзогенном железе, вызываемая ростом ребенка или потерями, не удовлетворяется полностью, постепенно истощаются резервы железа, уменьшается общее количество гемоглобина, появляется дефицит некоторых содержащих железо ферментов — развивается сидеропения с клинической картиной железодефицитной анемии.

В случае же значительно избытка алиментарного железа или когда разрушение эритроцитов превалирует над их образованием, как это имеет место при некоторых гемолитических анемиях, особенно анемиях, требующих систематических трансфузий крови, происходит повышенное отложение железа в тканях — гемосидероз. В случаях, когда избыток железа приводит к нарушениям нормального функционирования органов,

возникает клиническая картина гемохроматоза, при котором чаще всего отмечается нарушение функций печени, сердца, поджелудочной железы, но возможны также повреждения и других органов.

В гематологической литературе распространено мнение, что в норме приблизительно одна треть железа, поступающего из плазмы в костный мозг, возвращается обратно в плазму, причем отношение количества плазменного железа, использованного костным мозгом в течение единицы времени (суток или часа) для эффективного эритропоэза, к количеству его, поступившему за тот же период из плазмы в костный мозг, называют коэффициентом утилизации плазменного железа. Обычно считают, что в норме он равен 0,6—0,7. Для определения этого коэффициента путем введения в плазму радиоактивного железа находят количество его, покидающее плазму в единицу времени и поступающее в костный мозг (считая, что 90% всего железа идет в костный мозг), а количество железа, используемого для образования эритроцитов, рассчитывают по суточному эритропоэзу и по содержанию железа в одном эритроците. При этом эритропоэз определяют как отношение общего количества эритроцитов к продолжительности их жизни. Однако в качестве этой длительности жизни принимают потенциальную длительность, равную 120 суткам, в то время как необходимо исходить из средней длительности жизни эритроцитов, равной, по нашим данным (Е. Н. Мосягина), 60—80 суткам. Если правильно рассчитать эритропоэз, исходя из этих цифр, то окажется, что в норме практически все переходящее из плазмы в костный мозг железо используется

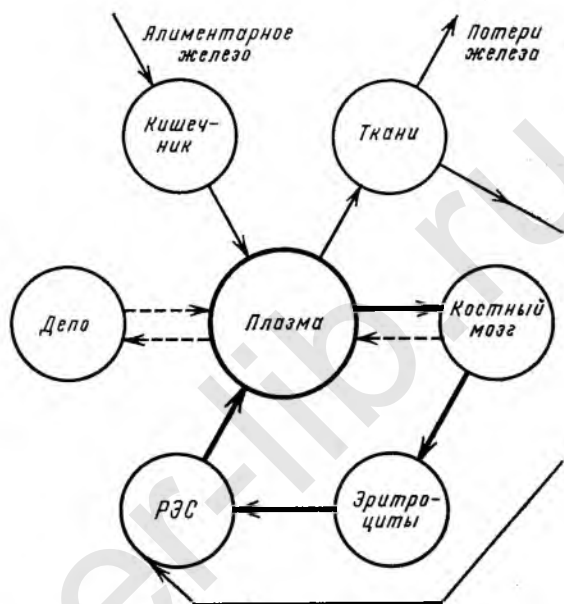


Рис. 12. Схема кругооборота железа в организме.

для образования эритроцитов и, следовательно, коэффициент утилизации равен не 0,6—0,8, а 1,0. Лишь при анемиях, связанных с неэффективным эритропозом или подавлением эритропоза, этот коэффициент бывает меньше 1,0. Поэтому на рис. 12 возврат железа из костного мозга в плазму вследствие неэффективного или не полностью эффективного эритропоза и разрушения части предшественников эритроцитов в костном мозгу показан условно (пунктирной линией).

Центральное место, занимаемое плазмой в распределении железа в организме, определяет большое значение показателей, характеризующих ее способность переносить железо. Такими показателями являются: 1) количество связанного с трансферрином железа, так называемого транспортного железа; 2) общая железосвязывающая способность плазмы, т. е. общее количество железа, которое мог бы связать имеющийся в плазме трансферрин; эта величина является несколько условной, так как полного насыщения трансферрина железом *in vivo* не происходит; 3) так называемая латентная железосвязывающая способность плазмы, т. е. количество железа, которое дополнительно могла бы связать плазма, равное разности общей железосвязывающей способности и насыщения трансферрина железом. Все эти величины выражают в микрограммах на 100 мл плазмы или, другими словами, в микрограмм-процентах. Кроме того, полезным показателем может служить отношение количества связанного с трансферрином железа и общей железосвязывающей способности. Это отношение, выражаемое обычно в процентах, называют коэффициентом насыщения плазмы железом, или просто коэффициентом насыщения.

Определение количества транспортного железа в плазме основано на образовании окрашенного комплекса между ионами железа и индикатором; результаты опытов отсчитываются на фотоколориметре и интерпретируются при помощи калибровочных кривых. В качестве индикатора могут быть использованы ортофенантролин, дипиридил, тринитридин и другие вещества. Общая железосвязывающая способность может быть установлена путем постепенного добавления к сыворотке раствора железа до тех пор, пока не прекратится увеличение ее оптической плотности. Соответствующее наибольшей оптической плотности содержание железа определяет общую железосвязывающую способность сыворотки (В. А. Алмазов и С. И. Рябов, 1963).

Важное диагностическое значение показателей содержания железа в плазме и ее железосвязывающей способности обусловлено тем, что они в значительной мере отражают состояние запасов железа в организме (Ю. А. Ливановский, 1967, и др.). При заболеваниях, в ходе которых вследствие превышения интенсивности разрушения эритроцитов над эритропозом возникает избыток железа в организме — при анемиях, вызванных подавлением эритропоза, гемолитических анемиях, трансфузионном гемосидерозе и гемохроматозе — увеличивается количество железа в плазме, резко, иногда до нуля, снижается латентная железосвязывающая способность и приближается к 100% коэффициент насыщения. Одновременно заметно уменьшается и общая железосвязывающая способность плазмы.

В противоположность этому при железодефицитных анемиях вследствие уменьшения содержания железа в организме понижается уровень плазменного железа, значительно увеличивается латентная и общая железосвязывающая способность, уменьшается коэффициент насыщения. Повышение железосвязывающей способности плазмы можно рассматривать как защитную реакцию организма, способствующую ускорению круго-

оборота железа в организме. При инфекциях вследствие нарушений эритропоэза и усиленного потребления железа тканями одновременно снижается как содержание железа в плазме, так и ее латентная и общая железосвязывающая способность.

Определение показателей плазменного железа имеет не только диагностическое значение, но дает также полезные указания для терапии железодефицитных анемий. После восстановления нормальной картины красной крови — количества гемоглобина, числа эритроцитов и их морфологии — единственным признаком недостаточности запасов депонированного железа, требующим продолжения лечения, остаются сниженные цифры плазменного железа и низкий коэффициент насыщения.

Нормальные показатели плазменного железа подвергаются существенным изменениям в зависимости от возраста. Они отражают изменения, происходящие в балансе железа в первые годы жизни ребенка. В табл. 6 приведены значения этих показателей, рекомендуемые Smith (1960).

Т а б л и ц а 6

**Нормальные показатели плазменного железа  
в зависимости от возраста (в микрограмм-процентах)**

Возраст	Железо плазмы, мкг%	Латентная железосвязывающая способность, мкг%	Общая железосвязывающая способность, мкг%	Коэффициент насыщения, %
5—8 дней	148	114	262	56
1—2 года	95	319	414	23
2—6 лет	116	279	395	29
6—12 »	127	213	340	37
Взрослые	100	200	300	33

**Роль микроэлементов в обмене железа и эритропоэзе.** Наряду с железом большую роль в кроветворении играют и другие минеральные вещества, содержащиеся в организме в крайне незначительных количествах, меньших 0,001 %. Эти вещества называют микроэлементами; среди них наибольшее значение для эритропоэза имеют элементы четвертого периода периодической системы, в первую очередь медь и кобальт, и в меньшей степени — марганец, никель, цинк, молибден, хром, ванадий, титан и др. Микроэлементы тесно связаны со многими каталитическими процессами и оказывают большое влияние на обмен железа, выработку эритропоэтина, созревание клеток костного мозга, на белковый спектр сыворотки крови. Кроме того, они входят в состав органов и тканей и участвуют в синтезе ферментов, гормонов, витаминов, пигментов. Количественное определение содержания микроэлементов в эритроцитах и плазме представляет большой интерес при изучении как физиологии системы крови, так и разных гематологических заболеваний, в том числе анемических состояний (В. А. Леонов, 1963).

Особенно существенное воздействие на эритропоэз оказывает медь, являющаяся одним из важнейших микроэлементов человеческого организма. Она участвует во многих жизненных процессах: в обмене веществ, тканевом дыхании, образовании пигментов, защитных функциях. Значение меди для гемопоэза заключается в первую очередь в том, что она способствует утилизации железа для синтеза гемоглобина. Не входя

в состав молекулы гемоглобина, медь катализирует включение железа в структуру гема. Наряду с этим она оказывает также стимулирующее влияние на созревание эритроидных клеток костного мозга.

Многочисленными экспериментальными исследованиями было показано значение меди для эритропоэза. Кормление животных пищей, бедной железом и медью, приводит к развитию у них гипохромной анемии, которая не излечивается одними лишь препаратами железа, но быстро ликвидируется после введения препаратов, содержащих не только железо, но и медь. При этом было доказано, что медь не может быть заменена никаким другим металлом. Продемонстрированы случаи анемии у животных при дефиците одной лишь меди, излечиваемые прибавлением меди к пище (Пап с соавт., 1963, и др.).

М. Г. Коломийцева (1961) установила анемию у детей, получавших пищу с недостаточным содержанием меди и кобальта; уровень гемоглобина у обследованных ею детей существенно увеличился после добавления в пищу солей этих металлов. Известно также, что терапевтическое действие чистого железа значительно слабее, чем железа, содержащего небольшое количество медных примесей. Все это подтверждает необходимость подвода достаточного количества меди для обеспечения нормального эритропоэза.

Суточное количество меди, требующееся для выполнения всех ее биологических функций в организме, составляет у взрослого человека 2—3 мг. У детей потребность в этом металле несколько выше. Однако утилизируется только 10—20% всей меди; остальная ее часть выводится главным образом кишечником и в небольшом количестве — менее 10% — с мочой. Медь поступает в организм с пищей; в нормальном суточном рационе содержание ее составляет 2—5 мг. Всасывание меди происходит в верхних отделах кишечника в виде неорганических или белковых соединений. С током крови она проникает в клетки, ткани и органы.

В крови взрослого человека находится в среднем 100 мкг% меди, у детей — несколько больше, порядка 120 мкг%. В норме концентрации меди в плазме и эритроцитах приблизительно одинаковы. Однако даже в физиологических условиях наблюдаются значительные колебания уровня меди в крови, в зависимости от времени суток, сезонов года, принимаемой пищи.

В плазме медь находится в виде двух фракций. Первая из них представляет собой нестойкое соединение меди с альбуминами и  $\beta$ -глобулинами. Она прямо реагирует с диэтилтиокарбонатом и называется поэтому «прямо реагирующей». Эта ионизированная форма, составляющая небольшую часть всей плазменной меди, не обладает оксидазной активностью; она обеспечивает транспортировку меди. Вторая фракция, в которой медь связана с  $\alpha_2$ -глобулинами, не реагирует непосредственно с карбонатом, т. е. является «непрямо реагирующей». Эта фракция, которую впервые выделили Holmberg и Laurell (1948), получила название «церулоплазмин». На ее долю приходится около 95% всей меди плазмы. Молекулярный вес церулоплазмина около 150 000.

Церулоплазмин принимает, по-видимому, участие во многих процессах в организме, в частности в кроветворении. При анемиях количество его увеличивается по сравнению с нормой, причем это увеличение тем значительнее, чем тяжелее анемия (А. И. Чинова, 1967), McAllister с соавт. (1961) выделили несколько различных, генетически обусловленных форм церулоплазмина, клинические характеристики которых пока еще остаются неясными.

В эритроцитах медь также находится в двух формах: непрямореагирующей, т. е. прочно связанной с белками, и пряморегулирующей, слабо связанной с ними. Одним из содержащих медь белков эритроцитов является сходный с церулоплазмином гемокуперин, который выделили в 1938 г. Mann и Keilin (1938). Позднее, в 1953 г. Markowitz и соавт. (1953) обнаружили еще одно медь-белковое соединение — эритрокуперин, в котором, по их мнению, содержится не менее 80% всей меди эритроцитов.

При различных анемиях были обнаружены изменения содержания меди в крови. В большинстве случаев при анемических состояниях повышается уровень меди в плазме, чаще всего за счет «прямодействующей» фракции. Это повышение бывает иногда значительным, в 2 раза и более по сравнению с нормой. Следовательно, понятие «медное голодание» приходится несколько парадоксально относить к анемическим состояниям с повышенным содержанием меди в плазме. По-видимому, увеличение количества этого металла в крови при анемиях является своеобразной защитной реакцией организма, заключающейся в мобилизации запасов меди из печени, селезенки и других органов и передаче их в плазму с целью стимуляции эритропоэза. Естественно, что одновременно наблюдается снижение уровня меди в органах, депонирующих этот микроэлемент.

Однако в некоторых случаях анемии количество меди в плазме не увеличивается, а, наоборот, даже уменьшается, особенно при тяжелом течении заболевания. Можно предположить, что такое понижение содержания меди имеет место в условиях, когда гипокуперемия является первичным фактором в развитии анемии.

В противоположность плазме общее содержание меди в эритроцитах всегда понижается при анемиях, но это снижение пропорционально уменьшению количества эритроцитов. Следовательно, концентрация меди в эритроцитах, т. е. количество ее в каждом эритроците, практически не изменяется. Поскольку этот показатель является наиболее характерным, целесообразно относить количество меди в эритроцитах не к единице объема крови, а к единице объема эритроцитов или к определенному их числу, например  $10^{12}$ , как это рекомендуют Ю. М. Бала и В. М. Лившиц (1965).

Следует подчеркнуть, что изменения содержания меди в крови при анемиях и других заболеваниях системы крови не являются патогномичными, так как встречаются и при других патологических состояниях. Только при алиментарных анемиях у детей младшего возраста они могут иметь патогенетический характер. Несмотря на то что концентрация меди в печени и других депонирующих органах значительно выше у новорожденных, чем у взрослых, запасы ее истощаются уже к 4—5-му месяцу жизни, и при недостаточном подводе экзогенной меди с пищей у ребенка может развиться алиментарная анемия на почве гиперкуперемии.

Кобальт, как и медь, содержится почти во всех тканях организма, но количество его во много раз меньше, чем меди. В то время как общее количество меди в организме взрослого человека достигает 100—200 мг, содержание кобальта не превышает 5—6 мг. Физиологическое значение этого ультрамикроэлемента еще мало изучено; несомненным является лишь его влияние на кроветворение.

Еще в конце прошлого столетия было установлено, что после введения крысам больших доз кобальта с пищей у них наступает полицитемия. Эти наблюдения неоднократно подтверждались в дальнейшем. Было показано также стимулирующее влияние препаратов кобальта на эритропоэз у людей в нормальных условиях и при анемиях. Однако механизм воз-

действия кобальта на кроветворную систему окончательно еще не выяснен; предположение о превращении кобальта в организме в витамин В<sub>12</sub> не подтвердилось. Из многочисленных гипотез, высказанных относительно причин эритропоэтической активности кобальта, наиболее распространенным является мнение, что действие его заключается в основном в стимуляции выработки эритропоэтина. В то же время установлено, что кобальт способствует более интенсивному включению железа в молекулу гемоглобина; возможно также образование в организме каких-либо пока еще не выявленных соединений кобальта, обладающих эритропоэтическими свойствами (Л. И. Идельсон, Е. Д. Жуковская, 1965). Хотя эритропоэтический эффект проявляется лишь при избыточных дозах кобальта, не исключено его участие в эритропоэзе и в физиологических условиях.

Кобальт поступает в организм с пищей в количестве от 10 до 20 мкг на 1000 кал. Богаты кобальтом красная свекла, редис, зеленый лук, шпинат, апельсины, печень (К. В. Мелешко, 1959). Утилизируется лишь небольшая доля (10—15%) поступающего с пищей микроэлемента; остальная часть выводится в основном с фекалиями и в небольшом количестве (около 15%) — с мочой (Л. И. Идельсон и Е. Д. Жуковская, 1963).

Концентрация кобальта в крови изучалась многими авторами. Полученные ими результаты неоднородны, что объясняется, по-видимому, различием методов и условий проводимых исследований. А. К. Павлова (1954) установила на основании детального изучения содержания кобальта колориметрическим способом, что в норме концентрация его в крови взрослых людей колеблется от 6 до 10 мкг%, а у детей — от 8 до 10 мкг%. А. К. Павловой (1954), О. М. Лаго (1967) и другими авторами отмечено уменьшение содержания кобальта в крови детей при различных анемических состояниях; это снижение тем более выражено, чем ниже уровень эритроцитов.

Представляет также известный интерес кобальтсвязывающая способность белков сыворотки крови, т. е. отношение количества связанного с ними кобальта к общему его количеству. Л. И. Идельсон и Е. Д. Жуковская (1967) нашли, что в норме кобальтсвязывающая способность колеблется от 59,5 до 97,2%. Однако дифференциально-диагностическое использование этого показателя является преждевременным, так как до сих пор еще не удалось выявить существенные его отклонения от нормы при различных формах анемии.

В значительно меньшей степени, чем влияние меди и кобальта, изучено воздействие на эритропоэз других микроэлементов — марганца, никеля, молибдена, цинка, хрома, ванадия, титана. Указываемые Ю. М. Бала и В. М. Лившицем (1965) значения нормального содержания этих микроэлементов в цельной крови, эритроцитах и плазме на 100 мл крови приведены в табл. 7.

Марганец, никель и ванадий во многих отношениях близки по своим биологическим свойствам. Все они участвуют в окислительно-восстановительных процессах организма. В небольших дозах они оказывают стимулирующее действие на эритропоэз. Дефицит марганца вызывает у экспериментальных животных развитие анемии. При разных анемиях несколько повышается содержание никеля, ванадия и в меньшей степени марганца в цельной крови, плазме и эритроцитах. Однако подробно нарушения обмена этих микроэлементов при заболеваниях системы крови до сих пор еще не изучены.

Антианемическое действие молибдена, хрома и титана еще не удалось доказать, хотя близость этих металлов по таблице Менделеева к железу;

Т а б л и ц а 7

## Содержание микроэлементов на 100 мл крови

Наименование микроэлемента	Содержание микроэлементов (в мкг) на 100 мл крови		
	в цельной крови	в эритро- цитах	в плазме
Марганец	4,09±0,25	2,44±0,2	1,65±0,2
Никель	8,38±0,5	4,54±0,35	3,8±0,4
Молибден	1,47±0,12	0,75±0,07	0,72±0,04
Цинк	278±42,0	558±24,4	118±10,1
Хром	25,8±1,96	16,4±1,5	9,4±0,28
Ванадий	0,79±0,08	0,73±0,08	—
Титан	4,74±0,32	2,32±0,15	2,39±0,16

меди и кобальту дает основание предполагать, что они имеют непосредственное отношение к процессам кроветворения (В. Я. Шустов, 1967). Молибден играет существенную роль в ферментативных реакциях организма. В небольших дозах порядка 5 мкг он несколько стимулирует эритропоэз, но в больших дозах угнетает гемопоэз и оказывает токсическое действие. Ю. М. Бала и В. Я. Лившиц (1965) отметили снижение уровня хрома и молибдена в цельной крови и плазме и насыщения этими элементами эритроцитов при анемиях.

В отличие от других микроэлементов содержание в организме цинка относительно велико — 1,5—2 г у взрослого человека. Суточная потребность в цинке составляет 15—20 мг; у ребенка она еще выше. Цинк поступает в организм с пищевыми продуктами и всасывается в верхних отделах тонкого кишечника. Несмотря на то что формы, в которых цинк находится в организме, и многие его физиологические функции изучены достаточно подробно, вопрос о роли цинка в кроветворении остается все еще неясным. Указания на гемостимулирующий эффект сернокислого цинка, введенного экспериментальным животным, не были подтверждены дальнейшими исследованиями.

Цинк содержится в значительном количестве в эритроцитах, так как входит в качестве специфического металла в металлоэнзим — угольную ангидразу. При гипоксии, гипохромной или иной анемии увеличивается содержание цинка, а вместе с ними угольной ангидразы в эритроцитах, что способствует более быстрому связыванию и выведению углекислого газа и, следовательно, более интенсивному поглощению кислорода в условиях гипоксемии (В. Я. Шустов, 1967).

Хотя в настоящее время вопрос о значении и роли микроэлементов в гематологии остается далеко не ясным и окончательно еще не изученным, следует ожидать, что дальнейшие исследования в этой области позволят по-новому осветить многие стороны физиологии и патологии системы крови.

## 2. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ СРЕДНЕГО И СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

**Этиология железодефицитных анемий.** До 2—3-летнего возраста баланс железа у детей находится в особо напряженных условиях в связи со спецификой их питания, быстрым ростом и недостаточным запасом депониро-

ванного железа при рождении. У этих детей, как правило, развивается анемия, тяжесть которой зависит от запаса железа при рождении и условий вскармливания. Поэтому 85—90% случаев железодефицитных анемий у детей относится к возрасту до 3 лет; лишь к 3 годам устанавливается обычно приближающийся к нормальному баланс железа в организме.

У детей старше 3 лет, так же как и у взрослых, возможны следующие три причины возникновения железодефицитной анемии: 1) недостаточный подвод железа с пищей; 2) пониженная абсорбция алиментарного железа; 3) повышенное потребление или потери железа.

Недостаточная абсорбция вводимого алиментарного железа имеет место при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта — инфекционных, целиакии, ахлоргидрии, аномалиях желудка или кишечника, а также при дефиците витаминов, особенно аскорбиновой кислоты, белков, меди. Однако нарушение абсорбции сравнительно нечасто является причиной железодефицитной анемии у детей.

Повышенное потребление железа особенно заметно в первые два года жизни ребенка вследствие быстрого относительного увеличения его веса. Вторым периодом усиленного потребления железа является время полового созревания, когда эта потребность в 2—2½ раза больше, чем у взрослых, и составляет 1,5—2,0 мг в сутки. Причиной повышенных потерь железа являются почти исключительно явные и скрытые кровотечения. Одной из весьма распространенных причин систематических потерь крови являются глистные инвазии. Кровососущие глисты могут высасывать большое количество крови; так, например, один только нектор способен высасывать до 0,1 мл крови в сутки (Gilles с соавт., 1964), а одна анкилостома до 0,5—1 мл в сутки (И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1962). Хотя от 20 до 40% поглощенного паразитами железа возвращается в организм, потери железа могут оказаться весьма значительными. Вопрос об анемиях, связанных с потерями крови, рассмотрен в главе V, посвященной геморрагическим анемиям.

Наиболее частой причиной развития железодефицитной анемии у детей старше 3 лет является недостаточное и особенно неправильное питание. Дефицит железа определяется не только количеством, но и формой поступающего с пищей железа (И. Г. Андрианова, 1960). Дети в развивающихся странах часто страдают железодефицитной анемией, хотя получают обычно большое количество железа с пищей, но это железо находится в плохо утилизируемой форме. Как уже было отмечено, при большом объеме принятой пищи ухудшается абсорбция железа желудочно-кишечным трактом, а наиболее распространенная в этих странах растительная пища характерна своим большим объемом.

Многими авторами рассматривался вопрос об абсорбции железа из различных пищевых продуктов. Большой интерес представляют недавние детальные исследования, которые провел Luyrisse (1966).

В табл. 8 приведены некоторые его данные, а также данные Hussain с соавторами (1965).

Данные, приведенные в табл. 8, подтверждают, что растительная пища, даже при большом содержании в ней железа, может привести к дефициту железа в организме. Это и является одной из основных причин чрезвычайно широкого распространения железодефицитных анемий, особенно в развивающихся странах. Patwardhan (1963) считает, что в этих странах 15% мужчин и детей старшего возраста, 30% небеременных женщин и 50% беременных страдают анемией, тяжелой или средней тяжести, причем в 90—95% случаях железодефицитной. Luyrisse и Roche (1964)



Таблица 8

## Общее содержание железа и абсорбируемое железо в некоторых пищевых продуктах

Наименование пищевого продукта	Общее содержание железа, мг%	Железо, абсорбируемое здоровыми людьми, % от общего его содержания	Железо, абсорбируемое больными железодефицитной анемией, %
Белые бобы	9,0	4,0	8,0
Зерновые	1,3	3,0	9,0
Лущеная пшеница	3,7	4,5	9,0
Речная рыба (вареная)	0,5—1,0	17,0	27,0
Соевые бобы	4,0	19,5	27,5
Мясо (мышцы)	5,0	17,5	25,0
Черные бобы	3,0	3,0	9,0
Яйца	5,0	4,0	15,0
Артишоки	3,0	1,2	—

указывают, что в сельскохозяйственных районах Венесуэлы около 40% населения страдает железодефицитной анемией, причем в некоторых районах, подверженных глистным инфекциям, количество анемичных людей доходит до 75%, а женщин — до 95%.

Даже в развитых странах количество усваиваемого железа в среднем суточном рационе близко к минимально необходимому для компенсации суточной потери железа. Поэтому не удивительно, что и в этих странах нередки случаи железодефицитных анемий, поскольку любая дополнительная потребность или потеря железа может привести к исчерпанию его запасов в депо. Так, Jacobs с соавторами (1965) показали, что и в настоящее время, несмотря на благоприятные условия питания, 20—25% взрослого населения Англии страдают железодефицитной анемией.

Следует отметить, что для развития чисто алиментарной железодефицитной анемии у человека, обладающего нормальными запасами депонированного железа, требуется значительное время, так как эти запасы составляют приблизительно 30% от содержащегося в эритроцитах железа. У мужчины они равны приблизительно 1200 мг, что при суточной потере 1 мг обеспечивает нормальный эритропоэз в течение 3 лет, даже при полном прекращении подвода железа с пищей. Однако дети, хотя бы и старшего возраста, обладают, как правило, пониженным запасом депонированного железа, а при нередко встречающихся неправильностях питания вообще не имеют возможности накопить запасное депо. Поэтому дети наряду с беременными женщинами представляют наиболее подверженную железодефицитным анемиям часть населения.

**Клиническая картина.** Дефицит железа приводит к уменьшению поступления его в костный мозг, в результате чего нарушается синтез гемоглобина, а следовательно, сокращается общее содержание гемоглобина в эритроцитах. Одновременно уменьшается и количество эритроцитов, но в меньшей степени, чем гемоглобина. Вместе с развивающейся под влиянием сидеропении железодефицитной анемией расстраиваются и некоторые внутриклеточные каталитические функции, так как уменьшается и количество железосодержащих ферментов, а также ослабляется регенерация эпителиальных клеток. Таким образом наряду с гематологическими возникают и тканевые изменения.

Железодефицитная анемия у детей старше 3 лет развивается постепенно и медленно, поскольку даже при отсутствии алиментарного железа общее его количество в организме снижается всего лишь приблизительно на 1 мг в сутки. Нередко при не слишком значительном снижении уровня гемоглобина наблюдается почти полное приспособление ребенка к легкой анемии. При этом симптомы болезни бывают незначительно выраженными и анемия остается нераспознанной, если она не обнаруживается случайно в связи с каким-либо другим заболеванием. Учитывая опасность развития у ребенка сердечной недостаточности и вред, причиняемый сидеропенией и связанной с ней хронической анемией, необходимо периодически проверять гематологические показатели ребенка, особенно в случае плохого самочувствия или отклонений в его развитии. В большинстве случаев железодефицитная анемия легко поддается лечению.

Нередко болезнь обнаруживается только при тяжелой анемии при уровне гемоглобина 8—9 г% и ниже, когда явно проявляются основные симптомы — бледность кожи и слизистых оболочек, возбудимость, отсутствие аппетита, апатия и желудочно-кишечные нарушения. При тяжелой железодефицитной анемии особенно выражена белоснежная или восковая бледность ребенка. Гепатоспленомегалия имеет место лишь в 10% случаев, а задержка физического развития — у 20% детей (Lahey, 1957) при начале заболевания в самом раннем детстве. В этих случаях возможны и некоторые изменения в костной системе ребенка (Shahidi с соавт., 1960). Как и при других анемиях, нередко отмечается легкий систолический шум при выслушивании сердца. Вследствие постепенного развития болезни сердечная недостаточность встречается редко. Иногда наблюдаются небольшие отеки лица и век как следствие гипопроотеинемии или сердечных явлений.

Симптомы поражения эпителиальных тканей — хрупкость ногтей и их вогнутая форма, шершавость кожи, ломкость волос — встречаются у детей старшего возраста. Иногда возникают изменения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, которые могут вызвать поносы, ухудшающие всасывание железа и тем самым усугубляющие его дефицит. Кроме того, возможны спазмы пищевода, вследствие которых дети отказываются от приема пищи. Иногда атрофируются сосочки языка; он сглаживается и становится ярко-красным.

Как отмечают В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович (1967), даже при легких формах сидеропении снижается сопротивляемость инфекциям, что, по их мнению, связано с дефицитом в тканях железа, играющего существенную роль в иммунологических процессах.

**Кровь и костный мозг.** Основной аномалией крови при железодефицитной анемии, непосредственно отражающей сущность этого заболевания — нарушение гемоглинообразования из-за недостатка железа, является снижение общего количества гемоглобина и уменьшение концентрации гемоглобина в эритроцитах. Количество эритроцитов уменьшается в меньшей степени, чем гемоглобина; оно обычно умеренно снижено, а иногда даже нормально. При железодефицитных анемиях, до начала их лечения, чаще всего уровень гемоглобина составляет 4—10 г%, а количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> 3—5 млн. В соответствии с этими цифрами значительно ниже нормы среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (15—25 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — 25—30% и цветной показатель, который не превосходит в большинстве случаев 0,4—0,6. Таким образом, основным гематологическим признаком железодефицитной анемии является ее резкая гипохромность.

Морфология эритроцитов также существенно отклоняется от нормы. Прежде всего это касается размеров эритроцитов — нарушение гемоглобинообразования из-за недостатка железа приводит к уменьшению их объема до 60—75 мк<sup>3</sup>. Уменьшение объема эритроцитов наряду с сокращением общего их количества вызывает значительное уменьшение гематокритного числа; при железодефицитных анемиях у детей оно падает до 0,2—0,3 и даже ниже. Заметно уменьшен средний диаметр эритроцитов, но встречаются и клетки нормального размера и даже макроциты с нормальным содержанием гемоглобина, что приводит к анизоцитозу. Отмечается пойкилоцитоз, встречаются эллиптические, палкообразные и мишеневидные клетки, а также характерные клетки с расширенным просветлением в центре. Количество ретикулоцитов нормально или чаще слегка понижено. Число тромбоцитов нормально, а лейкоцитов также нормально или слегка понижено. Осмотическая резистентность эритроцитов обычно нормальна, иногда несколько понижена. Изредка встречаются полихроматофильные и ядродержащие клетки.

Одним из наиболее характерных изменений крови при железодефицитной анемии является уже отмеченное выше уменьшение концентрации железа в плазме и увеличение латентной и общей железосвязывающей способности плазмы. Концентрация железа плазмы падает до 30 мкг%, латентная железосвязывающая способность увеличивается до 450 мкг% и коэффициент насыщения плазмы уменьшается до 6—8%. Кроме того, отмечается некоторое увеличение содержания меди и повышение содержания свободных порфиринов в эритроцитах, достигающее иногда 5 мг на 1 мл эритроцитов и являющееся показателем торможения присоединения иона железа (В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович, 1967). В костном мозгу наблюдается эритроидная гиперплазия с преобладанием либо полихроматофильных, либо оксифильных нормобластов с пониженным содержанием цитоплазмы. Количество сидеробластов резко уменьшается и почти полностью отсутствует гемосидерин в пунктатах костного мозга. Гранулоциты и мегакариоциты остаются нормальными.

**Диагноз.** В большинстве случаев для постановки диагноза железодефицитной анемии вполне достаточно данных анамнеза, внешнего вида больного (бледность) и характерных, слабо окрашенных микроцитов в мазках крови. Однако гипохромия и микроцитоз возможны также при талассемии, анемиях инфекционного происхождения и некоторых других дефицитных анемиях. Особенно близки к железодефицитной анемии по картине крови и клинике легкие формы талассемии. Поэтому основными и весьма четкими признаками для постановки диагноза железодефицитной анемии могут служить малое содержание железа в плазме, большая латентная железосвязывающая способность и малый коэффициент насыщения плазмы. Кроме того, следует учитывать наследственный характер талассемии и распространение ее в определенных географических районах. При гипохромных инфекционных анемиях насыщение плазмы железом также снижено, но в отличие от железодефицитных анемий одновременно снижена и латентная железосвязывающая способность плазмы. Таким образом, в сомнительных случаях исследование плазмы является чрезвычайно полезным диагностическим тестом для уточнения диагноза железодефицитной анемии.

Несколько сложнее дифференцировать ее от гипохромной микроцитарной анемии, вызванной дефицитом пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>). Здесь приходится ставить диагноз главным образом на основе безрезультатности терапии препаратами железа и положительного эффекта от введения

пиридоксина. Однако необходимо иметь в виду, что дефицит этого витамина наблюдается неизмеримо реже, чем железа.

Встречаются нередко случаи одновременного дефицита железа и других веществ, участвующих в эритропоэзе. При этом, естественно, стираются многие характерные признаки анемий, вызванных дефицитом лишь одного из этих веществ. Тем не менее и здесь низкая концентрация гемоглобина в эритроцитах и пониженный коэффициент насыщения плазмы позволяют установить наличие недостатка железа.

**Лечение и профилактика.** Основное лечение железodefицитных анемий состоит во введении различных препаратов железа. Одновременно необходимо тщательно исследовать причины возникновения железodefицитной анемии и принять все возможные меры к их ликвидации. Особенно важно устранение различных кровотечений и глистных инвазий, вызывающих потери железа, а также заболеваний желудочно-кишечного тракта, приводящих к нарушению абсорбции железа. Если, как это чаще всего бывает, причиной железodefицитной анемии является неправильное питание, необходимо его перестроить в направлении усиления подвода железа. Однако целесообразно сразу же менять привычное питание ребенка младшего возраста, если даже оно и является правильным, а лишь через несколько дней после лечения препаратами железа следует начать постепенный переход на более рациональную диету.

Препараты железа можно вводить внутрь, внутримышечно и внутривенно. Не вызывают сомнений преимущества лечения препаратами, даваемыми внутрь; этот способ введения препаратов проще, менее травмирует ребенка, не вызывает опасности гемосидероза.

Предпочтительно применение препаратов, содержащих двухвалентное закисное железо, которое непосредственно всасывается кишечником и поэтому при одинаковых дозах быстрее, чем трехвалентное, поднимает уровень гемоглобина (Nicuum, Jackson и Stearns, 1953). В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович (1967), Lahey (1957), Smith (1960), Erlandson (1962) указывают, что для приема внутрь чаще всего применяют сульфат закиси железа (Ferrum sulfuricum), содержащий 20% элементарного железа, глюконат железа (Ferrum gluconatum), содержащий 12,5% железа и лимонно-аммониевое железо (Ferrum ammonio-citricum) с 14—20% железа. Использование железа этих препаратов составляет 10—20%, в то время как использование железа в применяемых иногда препаратах трехвалентного железа, восстановленного водородом (Ferrum hydrogenium reductum) (А. Ф. Тур, 1963), не превосходит 1—2%. В наших клиниках (Института педиатрии АМН СССР) для приема внутрь применяется чаще всего железо-аскорбиновая кислота (Acidum ferro-ascorbicum) — препарат, содержащий 15—20% двухвалентного железа и аскорбиновую кислоту. Из разработанных в СССР препаратов положительный эффект при хорошей переносимости дает также сироп алоэ с железом, выпускаемый под названием «ферроалоэ», содержащий хлорид железа, сироп алоэ и соляную, винокамненную и лимонную кислоты, и особенно, препарат «гемостимулин», представляющий собой соединение молочнокислого железа, сернокислой меди, глюкозы и сухого гематогена (Д. З. Френкина, 1959; О. П. Лаврова, 1960; И. Г. Андрианова, 1963).

Было предложено как в нашей стране, так в особенности за рубежом большое количество различных лекарств, содержащих железо в комбинации с кобальтом, медью, молибденом, магнием и другими металлами, а также витаминами и экстрактами печени. Однако высказывается мнение (Erlandson, 1962) о большей целесообразности применения простых

соединений железа, тем более, что в них в виде примесей содержится такое количество меди, которое вместе с медью, получаемой с пищей, достаточно для обеспечения эритропоэза.

Суточная доза лечебного препарата определяется необходимым количеством железа и содержанием его в препарате. При двухвалентной форме лекарственного железа как в нашей стране, так и за рубежом рекомендуются суточные дозы железа в количестве 60—90 мг для детей до 3 лет; 100—200 мг — для детей 3—6 лет и до 300 мг — для детей старшего возраста. В среднем суточная доза составляет 4—6 мг на 1 кг веса ребенка. Чтобы установить необходимую дозу лекарства в граммах, следует разделить цифры необходимого количества железа в миллиграммах на удесятеренный процент содержания железа. Если применяются препараты хуже усваиваемого трехвалентного окисного железа, количество лекарства приходится значительно увеличивать. Во избежание развития непереносимости рекомендуется начинать лечение с меньших доз, постепенно доводя их до оптимальных.

Препараты железа следует применять дробными дозами, лучше всего 3 раза в день перед едой. Полезно вводить их с аскорбиновой кислотой или другими подкисляющими веществами. Особенно благоприятно как с точки зрения избежания неприятных вкусовых ощущений, так и в отношении улучшения абсорбции давать железо вместе с соками цитрусовых. Можно вводить лекарства с молоком, хотя оно и содержит фосфор и соединения фитина, ухудшающие усвоение железа. Детям старшего возраста лучше давать лекарственное железо в виде таблеток, а детям младшего возраста — в жидком виде.

Соли железа, как известно, обладают той или иной степенью токсичности. Побочные явления при приеме соединений двухвалентного железа заключаются в основном в явлениях непереносимости (тошнота, рвота, понос, запор, абдоминальная боль). Сульфатные препараты значительно более токсичны, чем глюконат железа (И. Г. Андрианова, 1963). При появлении симптомов непереносимости следует перейти на другие препараты или сделать перерыв. Трехвалентное железо обладает более выраженными токсическими свойствами. Во избежание кишечных расстройств И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1962) рекомендуют одновременно принимать панкреатин и углекислый кальций, а при ахилических состояниях — желудочный сок или разведенную соляную кислоту с пепсином. Сульфатные препараты железа вызывают черную окраску испражнений вследствие повышения содержания в них сульфидов железа. Прием жидких препаратов приводит к преходящему почернению зубов, которого можно в значительной мере избежать, если чистить зубы щеткой после каждого приема лекарств.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, вызывающих непереносимость перорального железа, и в случаях расстройства его всасывания применяют парентеральное введение лекарственного железа. К нему приходится прибегать и в случаях необходимости быстро усилить эритропоэз и запасы железа. Было предложено большое количество препаратов, как отечественных так и зарубежных, для внутривенного и внутримышечного введения железа. Некоторые из них давали серьезные побочные явления и осложнения. Парентеральное введение железа вообще значительно сложнее и опаснее перорального вследствие токсичности ионизированного железа и опасности чрезмерных его отложений в тканях при передозировке, поскольку оно не выводится из организма. Весьма важно, чтобы скорость высвобождения железа из лекарственного препарата

не превышала скорости утилизации плазменного железа костным мозгом т. е. необходимо применять относительно стабильные препараты с малой скоростью диссоциации ионов железа.

В нашей стране большее распространение получили синтезированные И. Г. Андриановой препарат ферковен для внутривенного введения железа (И. Г. Андрианова, 1956; Н. Л. Попова, 1957) и кофермин для внутримышечного (И. Г. Андрианова, 1957). Ферковен представляет собой смесь 2% сахарата железа и глюконата кобальта в растворе углеводов с содержанием 20 мг трехвалентного железа и 0,09 мг кобальта в 1 мл. Как указывает С. К. Климович (1956), ферковен следует вводить крайне медленно, в течение 3—5 минут, и сразу же прекращать вливание в случае появления болезненных реакций: загрудинных болей, затрудненного дыхания, покраснения лица, жара, болей в месте введения, шума в ушах.

Кофермин, содержащий в 1 мл 10 мг железа, 1 мг кобальта и 0,01 мг марганца, предназначен для внутримышечного применения. В отличие от ферковена, лечение которым следует проводить в клинических условиях, кофермин можно применять и амбулаторно. Ввиду болезненности кофермина его следует вводить вместе с 1 мл 2% раствора новокаина. Введение кофермина в мышцу вызывает нередко болезненную инфильтрацию, для ликвидации которой рекомендуется местная гальванизация.

Учитывая плохую переносимость ферковена многими больными и инфильтрации, вызываемые кофермином, был разработан новый препарат для внутривенного введения — ферамид, по-видимому, свободный от этих недостатков (А. М. Максудов, 1965; К. Г. Титов с соавторами, 1965; Н. И. Егоров и Л. И. Идельсон, 1965).

В зарубежной литературе имеются указания о терапевтическом эффекте и других парентеральных препаратов (инферон, энектофер, железо Хаусманна). В СССР также апробируются новые препараты — фербитол и др.

При установлении ежесуточной дозы парентерально вводимого железа можно исходить из того же количества чистого железа, которое было указано выше для перорального введения. Следует лишь учесть, что парентерально доставленное в организм железо усваивается полностью, тогда как при приеме внутрь утилизируется лишь 10—20% двухвалентного железа и не более 2% — трехвалентного. Поэтому парентерально вводимые суточные дозы должны быть в 5—10 раз меньше, чем при пероральном введении двухвалентного железа, и в 30—50 раз меньше, чем трехвалентного. В соответствии с этим детям вводят ферковен, содержащий 2% железа, в количестве не более 2,5 мл в сутки, а кофермин, содержащий 1% железа, — в количестве не более 5 мл. Эти дозы соответствуют ежедневному количеству перорально вводимого железа — 50 мг.

Поскольку парентерально доставленное в организм железо утилизируется в нем полностью, независимо от его количества, возникает опасность чрезмерного отложения железа в тканях — гемосидероза — при его передозировке. Поэтому необходимо ограничить общее количество железа на весь курс лечения. Наибольшее допустимое его количество в миллиграммах можно подсчитать по следующей формуле:

$$\left[ (1,3 \times \text{нормальное количество Hb}) - (\text{количество Hb у больного}) \right] \times \\ \times (\text{вес ребенка в кг}) \times (\text{количество мл крови на 1 кг веса}) \times 3,4 \times 0,01,$$

в которой количество гемоглобина выражено в грамм-процентах; 3,4 представляет собой количество миллиграммов железа в 1 г гемоглобина и коэффициент 1,3 введен исходя из того, что в норме количество депонированного железа составляет около 30% от железа эритроцитов, а у больного

железодефицитной анемией эти запасы практически отсутствуют. Количество крови на 1 кг веса колеблется у детей, кроме новорожденных, от 70 до 80 мл, в среднем 75 мл. Если, например, уровень гемоглобина у больного ребенка вместо нормальных 16 г% равен всего лишь 8 г%, а вес его 25 кг, то необходимое количество железа за курс лечения составит:

$$\frac{1,3 \times 16 - 8}{100} \times 25 \times 75 \times 3,4 = 816 \text{ мг.}$$
 Обычно, однако, полученную расчетом дозу увеличивают в 1½ раза и более, без каких-либо осложнений, связанных с чрезмерными отложениями железа в организме.

Введение надлежащих доз лекарственного железа быстро восстанавливает уровень гемоглобина. Вскоре после начала лечения начинает расти количество ретикулоцитов, достигающее наибольшего значения на 5—10-й день. Начинает также увеличиваться уровень гемоглобина, количество эритроцитов и гематокрит. При пероральном введении железа уровень гемоглобина возрастает обычно на 0,5—0,3 г% в сутки, а при парентеральном — еще быстрее, иногда до 1 г% в сутки и более. Через 3—4 недели количество гемоглобина повышается обычно до 11—12 г%. Отсутствие к этому времени подобного эффекта указывает на ошибочность диагноза или на сопутствующее заболевание, вероятнее всего инфекционного характера, либо на хроническую кровопотерю. При пероральном введении железа возможно также нарушение его абсорбции. Следует подчеркнуть, что даже при положительном эффекте лечения, после нормализации всех гематологических показателей, необходимо продолжать терапию препаратами железа еще в течение 6—8 недель для полного восстановления запасов железа в организме. Контроль состояния этих запасов может быть осуществлен путем измерения количества плазменного железа и определения коэффициента насыщения плазмы.

До сих пор остается неясным вопрос о целесообразности добавления кобальта к лекарственному железу. Большинство иностранных авторов считает, что положительный эффект кобальта при железодефицитных анемиях, если он и существует, не оправдывает опасностей побочных воздействий кобальта, которым подвергается ребенок. Высказываются также мнения о бесполезности применения кобальта при железодефицитной анемии. Kriss с соавторами (1955) отмечают токсический эффект кобальта и возможность вредных воздействий на щитовидную железу. С другой стороны, отечественные препараты для лечения железодефицитных анемий, как правило, содержат кобальт, а П. И. Егоров и Л. И. Идельсон (1965) и другие авторы приводят данные о том, что совместное применение железа и кобальта вызывает значительно более быстрое нарастание гемоглобина, чем применение одного только железа. Предполагается, что это связано с усилением эритропоэза, вызванным стимулирующим влиянием кобальта на выработку эритропоэтина. Однако можно вполне согласиться с мнением П. И. Егорова и Л. И. Идельсона, что если удалось бы добывать достаточное количество эритропоэтина, было бы целесообразнее применять непосредственно введение эритропоэтина вместо кобальта.

Потребность в трансфузиях крови редко возникает при железодефицитных анемиях у детей. Лишь при очень тяжелой анемии или серьезных сопутствующих заболеваниях, а также в случаях недостаточной эффективности лечения препаратами железа переливают эритроцитную массу, которая предпочтительнее цельной крови. Теоретически переливание эритроцитной массы является идеальным способом лечения железодефи-

цитных анемий, так как немедленно поднимает уровень гемоглобина за счет перелитых эритроцитов, а после гибели этих эритроцитов содержащееся в них железо остается в организме — 100 мл перелитых эритроцитов освобождает 120 мг полностью утилизируемого железа. Тем не менее сложность и известная опасность трансфузий наряду с хорошими результатами правильного лечения препаратами железа позволяют в большинстве случаев отказаться от переливания крови при лечении железодефицитных анемий.

Профилактические меры для предупреждения возникновения дефицита железа в организме вытекают из этиологии железодефицитной анемии. В первую очередь необходимо, конечно, обеспечить достаточное количество железа в принимаемой детьми пище. Приведенные в табл. 8 цифры наглядно показывают, что дело заключается не столько в общем содержании железа в пищевых продуктах, сколько в утилизируемом железе, количество которого во много раз меньше. Особенно следует иметь в виду резкое снижение абсорбции железа при большом количестве молока и растительных веществ в пище ребенка. В развитых странах, как правило, вполне возможно обеспечение питания с достаточным содержанием железа. К сожалению, родители, а нередко и врачи, недостаточно информированы о реальном значении различных пищевых продуктов в подводе утилизируемого организмом железа. Поэтому первоочередной задачей является внесение ясности в вопрос о наиболее рациональной диете с точки зрения содержания в ней утилизируемого железа и соответствующая перестройка питания детей, так как в настоящее время и в развитых странах нередки случаи железодефицитных анемий у детей среднего и старшего возраста.

В развивающихся странах, где население постоянно страдает от недоедания, где укоренились различные предрассудки и привычки в отношении продуктов питания и способов приготовления пищи, обеспечение правильной диеты несравненно труднее. Здесь основную роль должны сыграть поднятие общего благосостояния и культуры населения. В настоящее же время не исключена в этих странах целесообразность периодического парентерального введения детям профилактических массивных доз лекарственного железа для поддержания или создания у них запасов депонированного железа.

Вторым исключительно важным профилактическим мероприятием является дегельминтизация детей, зараженных глистами, так как значительная часть железодефицитных анемий обусловлена потерями железа из-за кровососущих паразитов.

Необходимо принимать меры для скорейшей ликвидации различных желудочно-кишечных заболеваний, которые могут нарушать абсорбцию алиментарного железа. При хронических и трудно излечимых заболеваниях, вызывающих понос, рвоту, потерю аппетита, может оказаться необходимым введение лекарственного железа.

Весьма важно своевременно выявлять скрытые кровотечения и принимать меры к их устранению. Как при скрытых, так и после явных кровотечений, связанных, например, с травмами или операционными вмешательствами, необходимо вводить железо, так как в организме ребенка, даже старшего возраста, имеются лишь скудные резервы железа и любая дополнительная его потеря может привести к развитию железодефицитной анемии.

В заключение следует подчеркнуть настоятельную необходимость периодического контроля за состоянием красной крови, а в сомнительных



случаях и плазмы ребенка с тем, чтобы своевременно выявлять начальные стадии дефицита железа и принимать соответствующие меры для его устранения. У детей старшего возраста особенно важно проверять составные составы крови в период полового созревания.

### 3. «ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ» ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА И АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

**Эритрокинетика у детей младшего возраста.** По данным педиатрических клиник, 85—90% железодефицитных анемий детского возраста приходится на возраст до 3 лет. Более того, то или иное снижение уровня гемоглобина по отношению к норме практически всегда наблюдается у маленьких детей. Вследствие этого анемии детей младшего возраста получили название «физиологических», хотя в действительности они лишь условно могут считаться физиологическими, поскольку в большинстве случаев имеются возможности значительного их смягчения.

Изменения уровня гемоглобина и количества эритроцитов на протяжении первых двух лет жизни ребенка определяются скоростью его роста, балансом железа в организме, изменениями эритропоэза при переходе от антенатального к перинатальному существованию и, наконец, изменениями длительности жизни эритроцитов.

В течение первых 6 месяцев плод практически не получает железа от матери. Лишь в последние три месяца внутриутробной жизни начинается накопление железа в организме плода, по 3—4 мг в сутки. В момент рождения в организме нормального доношенного ребенка содержится 250—300 мг железа. По данным Josephs (1953), Sturgeon (1956) и других авторов, это железо распределяется следующим образом: 200—240 мг в эритроцитах, 30—40 мг резервного железа в печени и селезенке и 15—30 мг в миоглобине и ферментах. Следовательно, ребенок рождается со значительно меньшими резервами, равными лишь 15% от количества железа, содержащегося в эритроцитах, чем у взрослого, у которого эти резервы составляют 30%. Основная масса железа, 80% общего его количества, находится в эритроцитах.

Вследствие быстрого роста ребенка и увеличения количества его крови должно увеличиваться и количество эритроцитов, для образования которых необходимо железо. Как было указано в разделе ранее (стр. 65—66), в течение первого года жизни в связи с утроением веса ребенка объем его крови возрастает в  $2\frac{1}{2}$  раза и для поддержания хотя бы минимального физиологического уровня гемоглобина в 11—12 г% необходимо доставить в организм ребенка 180 мг железа, т. е. по 0,5 мг в сутки; в первые месяцы жизни потребность в железе еще больше. Количество необходимого железа значительно увеличивается, если при рождении ребенок имел пониженный запас железа или если во время рождения или в течение первого года жизни происходила потеря крови.

Потребность ребенка в железе должна удовлетворяться в физиологических условиях за счет железа, вводимого с пищей. Однако в первые недели жизни ребенок не получает сколько-нибудь значительного количества алиментарного железа, так как содержание его в материнском молоке невелико. Поскольку женское молоко содержит 0,7 мг% железа, а, согласно данным Heilmeyer и Vegeman (1951), утилизируемая его часть составляет лишь 13—22 мкг%, т. е. не более 3%, для обеспе-

чения ежесуточного подвода 0,5 мг железа потребовалось бы невероятное количество молока — 25 л в сутки. В действительности ребенок получает в сутки не более 1 л женского молока, которое удовлетворяет лишь 4% его потребности в железе. Следовательно, ребенок развивается в течение длительного периода с отрицательным балансом железа — потребность в нем превышает поступление. При частичном прикорме коровьим молоком дефицит железа еще больше, так как оно содержит в 2—3 раза меньше утилизируемого железа, чем женское. Во многих случаях и в дальнейшем, после начала систематического прикорма, не обращается достаточного внимания на обеспечение ребенка пищей, богатой утилизируемым железом. Поэтому в первый год или два года жизни ребенка баланс железа является весьма напряженным и динамика изменений показателей красной крови в значительной мере определяется количеством железа, которым организм располагает для эритропоэза.

Важным фактором, влияющим на эритрокинетику, является снижение интенсивности эритропоэза после перехода из состояния внутриутробной гипоксии к условиям нормального кислородного давления. Ребенок рождается с уровнем гемоглобина 18—21 г%, который является чрезмерно высоким для нормальных условий атмосферного содержания кислорода. К тому же в эритроцитах ребенка содержится большое количество фетального гемоглобина F, обладающего большей способностью связывания кислорода, чем обычный гемоглобин A взрослых людей (Weirpl, 1958). Вследствие этого снижается выработка эритропоэтина, в значительной степени подавляется эритропоэз и начинает уменьшаться количество гемоглобина. Снижение интенсивности эритропоэза должно было бы длиться до тех пор, пока уровень гемоглобина не станет ниже нормальных значений 15—16 г%. Однако у ребенка первых недель жизни реактивность, а следовательно, и компенсаторная способность костного мозга значительно ниже, чем у взрослых. Поэтому, несмотря на понижение количества гемоглобина, адекватно усиленный эритропоэз развивается только через 2—3 недели после падения гемоглобина до значений, при которых стимулируется усиленная выработка эритропоэтина. Таким образом, начальный период жизни ребенка характеризуется выраженным подавлением эритропоэза, который восстанавливается лишь через несколько недель после уменьшения уровня гемоглобина до нормального.

Наконец, известное влияние на эритрокинетику оказывает некоторое уменьшение средней продолжительности жизни эритроцитов, особенно заметное у недоношенных детей (Gairdner с соавт., 1952; Dancis с соавт., 1959; Hollingsworth, 1955). Это снижение длительности жизни эритроцитов, связанное, может быть, с большим содержанием в них фетального гемоглобина, не особенно значительно. По нашим данным, даже у недоношенных детей она уменьшается лишь на 30—40% (Е. Н. Мосягина, Л. Е. Пробатова и Н. В. Мызина, 1964) и не оказывает поэтому решающего влияния на изменения количества гемоглобина.

Вследствие сочетания подавления эритропоэза, ограниченного содержания железа в организме и недостаточности его подвода с пищей, а также в связи со снижением средней длительности жизни эритроцитов происходят характерные изменения и уровня гемоглобина на протяжении первых двух, а иногда и трех лет жизни ребенка. За этот период дважды происходит заметное снижение количества эритроцитов в 1 мл крови и уровня гемоглобина; первое из них называют «ранней», а второе — «поздней» анемией детей младшего возраста. Если у нормальных доношенных детей эти анемии являются обычно сравнительно легкими, то у детей недоношенных

или получивших недостаточные запасы железа при рождении, они могут оказаться достаточно выраженными и даже тяжелыми.

При рождении ребенка уровень гемоглобина соответствует у него условиям внутриутробной гипоксии и поэтому намного превышает нормальный, достигая 19—21 и даже 22 г%. Количество эритроцитов в 1 мм крови также превышает норму и составляет 6 млн. и более. Несколько дней после рождения еще поддерживается интенсивный медуллярный и частично экстрамедуллярный эритропоэз. Затем вследствие вызванного полиглобулией подавления эритропоэза продукция эритроцитов становится меньше, а интенсивность их разрушения несколько усиливается из-за сокращения длительности жизни эритроцитов. Поэтому через несколько дней после рождения ребенка начинается падение общего количества эритроцитов и гемоглобина. Еще в большей степени снижается количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> и относительный уровень гемоглобина (г%) вследствие увеличения веса ребенка и объема его крови. Лишь через 2—3 недели после падения количества гемоглобина до значений, несколько меньших нормы, начинает усиливаться продукция эритропоэтина и повышаться интенсивность эритропоэза и прекращается дальнейшее снижение уровня гемоглобина; к этому времени уровень его успевает упасть до 11—13 г% у доношенных и до 8—10 г% у недоношенных детей, при количестве эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> 3 500 000—4 000 000 у доношенных и 2 500 000—3 000 000 — у недоношенных детей. Это снижение показателей красной крови представляет собой так называемую раннюю анемию детей младшего возраста, или физиологическую анемию новорожденных. Она наступает тем раньше, чем быстрее падает уровень гемоглобина и чем меньше начальное его количество. У доношенных детей наибольшее понижение количества гемоглобина наступает в возрасте 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—3 месяцев, а у недоношенных — в 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 месяца и даже раньше. Поскольку анемия не связана с дефицитом железа, она является нормохромной и нормоцитарной

Минимальное общее количество гемоглобина в организме ребенка приблизительно в 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> раза меньше, чем при рождении. Следовательно, треть содержавшегося в эритроцитах железа освобождается и депонируется в костном мозгу, печени и селезенке. Так, например, если при рождении в эритроцитах ребенка было 240 мг железа, а в печени и селезенке 30 мг, то к моменту наибольшего снижения общего количества гемоглобина в эритроцитах останется только 160 мг, а количество депонированного железа возрастет до 110 мг.

«Раннюю анемию» детей грудного возраста можно в полной мере признать физиологической. Она является следствием регуляции эритропоэза, и отклонение от нормы заключается только в несколько замедленной реакции кроветворной системы на снижение уровня эритроцитов, в запаздывании выработки эритропоэтина. Более того, это уменьшение количества гемоглобина играет положительную роль в эритрокинетике грудного ребенка, так как усиливает запас железа, необходимый для увеличения количества эритроцитов в течение периода недостаточного поступления экзогенного железа с пищей.

После восстановления нормальной эритропоэтической активности костного мозга, проявляющейся повышенным количеством ретикулоцитов, интенсивность эритропоэза становится больше интенсивности разрушения эритроцитов и общее количество эритроцитов и гемоглобина начинает возрастать. Однако вследствие увеличения объема крови, при дальнейшем росте ребенка количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови и уровень гемоглобина (в г%) увеличиваются незначительно или продолжают даже

слегка снижаться. Прирост гемоглобина происходит за счет запасов железа, накопленных в депо в предыдущий период. До тех пор пока не исчерпаны эти запасы, несколько пополненные небольшим количеством железа, доставленного с пищей, эритропоэз протекает нормально и в кровь поступают нормохромные нормоцитарные эритроциты.

У нормальных доношенных детей деценированное железо полностью утилизируется к концу 4—5-го месяца жизни, после чего может наступить так называемая поздняя анемия детей младшего возраста. Эта анемия представляет собой настоящую железодефицитную анемию с гипохромией и микроцитозом и уже по существу не является физиологической. При правильном питании со своевременным прикормом она протекает очень легко и является кратковременной. Уровень гемоглобина вскоре начинает постепенно подниматься, но полная нормализация системы крови и восстановление нормальных запасов железа требуют значительного времени и наступают обычно не ранее конца второго года жизни. Поздняя железодефицитная анемия наблюдается чаще всего у быстро растущих детей и при питании молоком и крупяными изделиями, а также при наличии явных или скрытых кровопотерь. Особенно выражена она у детей, родившихся от матерей, страдавших анемией.

У нелеченных препаратами железа детей с малыми запасами железа в организме при рождении, в том числе и у недоношенных детей, всегда развивается «поздняя анемия», которая может оказаться весьма серьезной. с падением уровня гемоглобина до 7—8 г%. Исчерпание фондов железа у этих детей наступает значительно раньше, чем у нормальных, обычно в конце 2—3-го месяца жизни. Без соответствующего лечения уровень гемоглобина начинает повышаться лишь к концу 2-го года жизни, а полная нормализация баланса железа в организме может затянуться на несколько лет. Естественно, что длительная анемия и дефицит железа оказывают отрицательное влияние на общее развитие этих детей.

Таким образом, эритрокинетика у детей младшего возраста характеризуется следующими четырьмя существенно различающимися периодами.

В течение первого периода, продолжающегося всего несколько дней, показатели красной крови сохраняются такими же, как и при рождении ребенка.

Во втором периоде вследствие подавления эритропоэза снижается количество гемоглобина и эритроцитов, достигающее минимума к возрасту 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—3 месяца у доношенных детей и 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 месяца — у недоношенных. Это — так называемая ранняя, или физиологическая нормохромная, нормоцитарная анемия новорожденных.

В третьем периоде благодаря восстановлению нормального эритропоэза происходит рост абсолютного количества гемоглобина и эритроцитов. К концу этого периода — на 4—5-м месяце жизни у доношенных детей и на 2—3-м месяце жизни у недоношенных, когда количество гемоглобина становится несколько большим, чем при рождении, оказывается исчерпанным весь запасный фонд железа в организме ребенка.

Четвертый период — «поздняя анемия» детей младшего возраста — железодефицитная гипохромная, микроцитарная анемия, вызванная истощением запасов железа вследствие недостаточного его подвода с пищей. Если «ранняя анемия» является, действительно, физиологической, то «поздняя анемия» вызвана лишь неправильным питанием или недостатком запасов железа при рождении. Ее можно избежать путем обеспечения правильной диеты с большим содержанием железа у доношен-

ного ребенка и сочетанием надлежащей диеты с профилактическим применением препаратов железа у недоношенного или родившегося с недостаточным общим количеством железа в организме.

**Анемия недоношенных детей.** Рассмотренные характерные черты эритрокинетики у новорожденных и детей младшего возраста относятся как к доношенным, так и к недоношенным детям. Различия между ними являются не качественными, а лишь количественными. Особенности изменений показателей красной крови у недоношенных детей по сравнению с доношенными определяются главным образом двумя факторами: меньшим количеством железа, содержащимся в организме недоношенного ребенка при рождении, и его более быстрым ростом в течение первого года жизни. Из-за этого у недоношенного ребенка быстрее и в большей степени падает уровень гемоглобина в период «ранней анемии» и раньше оказывается исчерпывающим запасной фонд железа, т. е. раньше наступает «поздняя анемия», протекающая у недоношенного ребенка намного тяжелее, чем у доношенного.

Значительное уменьшение количества железа у недоношенного ребенка при рождении объясняется тем, что железо начинает накапливаться в организме лишь в последние три месяца внутриутробной жизни. Поэтому недоношенность в 1—2 месяца может привести к сокращению запасов железа в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза и более по сравнению с нормой. Чем меньше вес ребенка при рождении, тем меньше объем его крови, тем меньше в ней содержится железа. Следует, однако, отметить, что, несмотря на малое общее количество гемоглобина, у недоношенного относительное количество гемоглобина при рождении даже несколько превышает норму и равно 20—21 г%.

Так как недоношенный ребенок рождается с очень малым весом — 1—2 кг, он быстро прибавляет в весе после рождения. Особенно велик у него по сравнению с нормальным ребенком относительный прирост веса. В первые месяцы жизни вес недоношенного ребенка увеличивается примерно на 0,5 кг в месяц, что составляет 50—30% от его первоначального веса. За 2—3 месяца после рождения вес недоношенного ребенка удваивается. В том же отношении увеличивается и объем плазмы крови, так как объем ее на 1 кг веса ребенка остается долгое время неизменным и колеблется в сравнительно узких пределах от 55 до 62 мл/кг (Schulman, Smith и Stern, 1954). Следовательно, если бы общее количество гемоглобина в крови недоношенного ребенка оставалось даже неизменным, уровень его в грамм-процентах уменьшился бы за 2—3 месяца в 2 раза. В действительности же из-за подавления эритропоэза и сокращения длительности жизни эритроцитов уже на 2-м месяце жизни ребенка уровень гемоглобина падает до 8—9 г%.

Более низкий, чем у доношенного ребенка, минимальный уровень гемоглобина, продолжающийся быстрый рост и недостаточный запас полученного при рождении железа приводят к исчерпанию этих запасов в течение примерно одного месяца и к развитию тяжелой железодефицитной анемии. В отличие от доношенного ребенка, у недоношенного эта анемия не может быть предотвращена богатой железом пищей: ее можно устранить только своевременным профилактическим введением лекарственного железа. Дополнительными факторами, усиливающими анемию недоношенных детей, являются пониженная по сравнению с доношенными детьми реактивность костного мозга и меньшая продолжительность жизни эритроцитов (Е. Н. Мосягина и Л. Е. Пробатова, Н. В. Мызина, 1964, и др.).

Следует отметить, что приблизительно такие же условия, как у недоношенных детей, имеются и у детей от многоплодной беременности, при которой дети рождаются с малым весом и крайне скудными запасами железа.

Для иллюстрации эритрокинетики «ранней» анемии у недоношенных детей приводим следующую историю болезни.

Тамара Г. В отделение недоношенных детей Института педиатрии поступила 1/X 1960 г. в возрасте 13 дней, вес 1030 г, рост 38 см. Ребенок малоподвижен, с явлениями частичного ателектаза легких. Родилась недоношенной на 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> месяца (вес 1250 г, рост 38 см) от четвертой беременности. После рождения была очень вялой со слабым

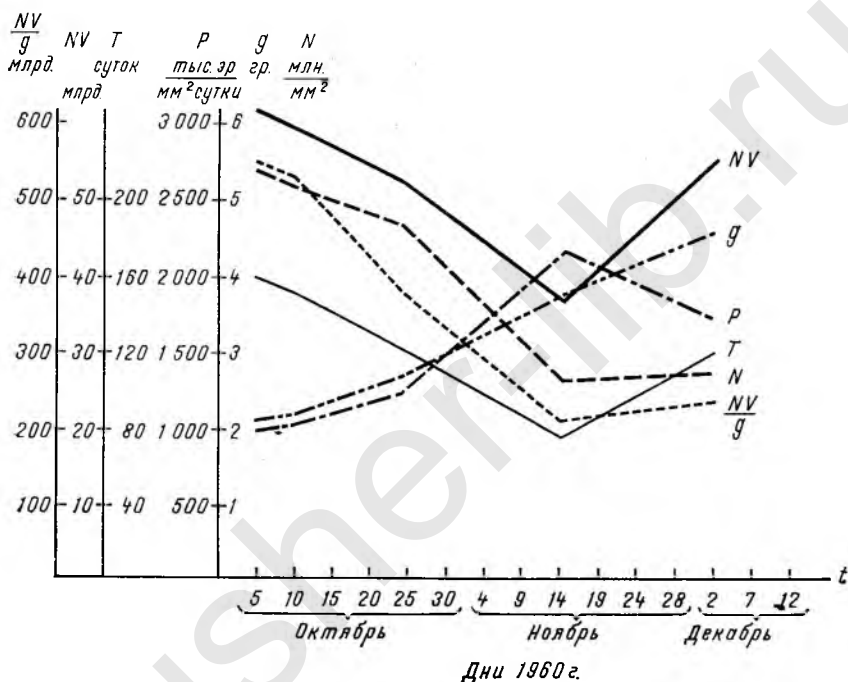


Рис. 13. Эритрокинетика к истории болезни недоношенного ребенка.

криком, поверхностным дыханием и глухими тонами сердца. Плохо сосала и глотала. В отделении состояние девочки медленно улучшалось. Вес в первые дни мало нарастал, затем начал быстро возрастать по 25—30 г в сутки. Несмотря на то что уровень гемоглобина и количество эритроцитов постепенно снижались, девочка выписана домой 8/XII 1960 г. в удовлетворительном состоянии, подвижной, с бледно-розовой окраской кожных покровов, с хорошим аппетитом. Противоанемического лечения не проводилось.

На рис. 13 представлена динамика изменений показателей красной крови — количества эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> (N), общего количества эритроцитов (NV, где V — объем крови), количества эритроцитов на 1 кг веса (NV/G), суточного эритропоэза (P) и длительности жизни эритроцитов (T), а также изменений веса (G) ребенка. Кривые изменения количества гемоглобина не приведены, так как оно вследствие нормохромности «ранней анемии» пропорционально количеству эритроцитов.

Как видно из рис. 13, у ребенка наблюдается почти все время падение количества эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови. Если 5/X оно составляло 5 400 000, то к 14/XI оно упало до 2 750 000. Вследствие быстрого увеличения веса ребенка — с 1030 г 5/X до 1900 г 14/XI — еще в большей степени (с 620 до 220 млрд.) снизилось количество эритроцитов на 1 кг веса. Общее количество эритроцитов изменилось менее значительно — с 640 до 415 млрд. После 14/X все эти показатели стабилизировались на сравнительно

низком уровне и общее количество эритроцитов начало даже несколько возрастать. Эритропоэз, который уже успел восстановиться ко 2-й неделе, вначале был близок к норме, а затем начал расти в связи со снижением общего количества эритроцитов, достигнув к середине ноября 160 000 эритроцитов на 1 мм<sup>3</sup> в сутки, после чего несколько снизился. Средняя длительность жизни эритроцитов оставалась все время повышенной, она уменьшилась к середине ноября до 27 суток, а затем начала несколько повышаться.

Ко времени выписки из клиники у девочки заканчивается период «ранней анемии» новорожденных. После того как общее количество эритроцитов увеличилось у нее настолько, что содержание гемоглобина превысит наивысшее имевшее место при рождении, наступит дефицит железа и начнется вторая стадия — «поздняя анемия» новорожденных, особенно выраженная у недоношенных детей и требующая у них лечения препаратами железа.

При исследовании показателей эритрокинетики общий объем крови определялся исходя из объема плазмы 60 мл на 1 кг веса ребенка на основании гематокритного показателя. Интенсивность эритропоэза и средняя длительность жизни эритроцитов были определены методом изучения созревания ретикулоцитов *in vitro* (Е. Н. Мосягина, 1960, 1962).

**Клиника, лечение и профилактика.** «Ранняя анемия» новорожденных не вызывает выраженных клинических симптомов, так как является быстро проходящей нормоцитарной нормохромной анемией, при достаточном содержании железа в организме. Что же касается «поздней анемии» младшего детского возраста, то клиническая и гематологическая картина ее подобна картине обычной железодефицитной анемии детей старшего возраста. Как правило, эта анемия протекает у грудных детей несколько тяжелее, чем у детей старшего возраста. Больные дети апатичны и бледны, у них отмечается ускорение пульса, систолический шум, расширение границ сердца. В случаях длительного дефицита железа, возникшего еще в раннем возрасте, возможны некоторые изменения в костях черепа под влиянием гиперплазии костного мозга, как при некоторых гемолитических анемиях. Снижается сопротивление инфекциям, по-видимому, в связи с дефицитом железа в тканях. Длительное течение «поздней анемии» у детей младшего возраста вызывает общее расстройство физического развития.

«Ранняя», или «физиологическая», анемия как доношенных, так и недоношенных детей не требует лечения, так как она длится недолго и в то же время играет даже некоторую положительную роль с точки зрения создания запасов железа в организме и отдаления наступления железодефицитной анемии. Поскольку подавление эритропоэза при этой анемии не связано с дефицитом веществ, необходимых для образования эритроцитов, лечение ее могло бы заключаться в стимуляции выработки эритропоэтина. Weirpl (1958) предлагает применение для этой цели препаратов кобальта, но, учитывая известную токсичность этих препаратов, а также отсутствие необходимости в терапевтическом вмешательстве для ликвидации «ранней анемии», следует воздержаться от введения кобальта. В случае резкой анемии, угрожающей жизни ребенка, необходимо производить переливание крови.

Лечение «поздней анемии» младшего детского возраста в основном не отличается от лечения железодефицитных анемий у детей старшего возраста. Оно заключается во введении внутрь или парентерально различных препаратов железа в указанных выше дозах для детей младше 3 лет. Основной вопрос заключается в том, когда следует начинать это лечение с целью профилактики анемии и всегда ли необходимо это лечение?

Нормальный доношенный ребенок, не страдающий инфекциями и кровотечениями и находящийся на правильном режиме питания, может обойтись без введения лекарственного железа. К моменту истощения

депонированного железа организм ребенка уже способен утилизировать при надлежащей диете необходимое количество экзогенного алиментарного железа. Однако баланс железа в организме даже доношенного здорового ребенка является исключительно напряженным и отклонения от оптимальных условий могут вызвать у него дефицит железа и развитие железodefицитной анемии.

Факторы, способные вызвать выраженную железodefицитную анемию у доношенного ребенка, при наличии которых целесообразно или необходимо профилактическое введение лекарственного железа, весьма многочисленны. Это — многоплодная беременность, дефицит железа во время беременности у матери, потеря крови у ребенка при родах, потеря плодом крови в материнскую циркуляцию, скрытые или явные кровотечения в первые месяцы жизни, хирургические вмешательства и травмы, инфекции, желудочно-кишечные заболевания, вызывающие поносы, рвоту, потерю аппетита, быстрый рост ребенка, невозможность или неумение обеспечить правильный пищевой режим. Несколько снижает запасы железа у новорожденного ранняя перевязка пуповины, из-за которой он лишается приблизительно 45—60 г крови, т. е. 30—40 мг железа (Lahey, 1957).

Вопрос о влиянии дефицита железа у матери во время беременности на баланс железа и развитие железodefицитной анемии у новорожденного имеет исключительно большое значение вследствие большого распространения анемий среди беременных женщин. Witts (1966) считает, что в развивающихся странах тяжелая или средней тяжести железodefицитная анемия наблюдается у 50% беременных женщин, а Layrisse (1966) указывает, что в некоторых тропических странах этот процент доходит до 75. Существовавшее раньше мнение об отсутствии влияния дефицита железа матери на физическое состояние ребенка опровергнуто работами последних лет, установившими, что дети, рожденные от матерей, страдающих анемией, имеют меньший уровень негеминного железа в плазме и меньший уровень гемоглобина. Они более подвержены железodefицитной анемии, причем степень снижения показателей красной крови ребенка находится в прямой зависимости от степени анемии у матери (Л. Г. Афонина, 1965). Поэтому профилактика железodefицитной анемии у таких детей должна начинаться еще до их рождения путем проведения противонаемической терапии у матерей с первых месяцев беременности.

У недоношенных детей во всех случаях необходимо профилактическое введение лекарственного железа, так как в противном случае неизбежно развивается тяжелая железodefицитная анемия.

Профилактическое введение препаратов железа в первые недели жизни ребенка не оказывает влияния на течение «ранней анемии» новорожденных, поскольку эти анемии не являются железodefицитными. Введенное в это время железо депонируется в костном мозгу, печени и селезенке и положительное его значение сказывается лишь значительно позднее, в период «поздней анемии», течение которой при этом заметно смягчается (Hammond и Murphy, 1960). Однако целесообразнее применять препараты железа непосредственно перед тем, как железо может понадобиться для предотвращения или смягчения железodefицитной анемии, т. е. начиная с 8-й недели жизни ребенка. Продолжительность профилактической терапии препаратами железа зависит от баланса железа в организме ребенка. Как правило, ее нужно продолжать по крайней мере до полной нормализации красной крови, а лучше — еще 2—3 месяца после этого. Недоношенным детям и детям от многоплодной беременности следует давать препараты железа до конца 2-го года жизни.



Профилактические дозы железа составляют обычно 30—45 мг в сутки в течение первых двух месяцев после начала лечения. Затем эта доза может быть несколько уменьшена. Если уже существует дефицит железа, суточное его количество должно быть увеличено приблизительно в 2 раза. Если уровень гемоглобина падает ниже 7 г%, необходимо переливание крови. Однако к трансфузиям допустимо прибегать лишь в случаях настоятельной необходимости; наряду с общеизвестными опасностями трансфузий следует иметь в виду и отрицательное их влияние на выработку эритропоэтина.

Большое значение в профилактике железодефицитной анемии у детей младшего возраста имеет общественно-организационная работа по разъяснению родителям сущности этого заболевания, оптимального режима питания ребенка и важности пунктуального соблюдения предписаний врача по приему препаратов железа. Если отсутствует уверенность в соблюдении этих предписаний и при недостаточном медицинском обслуживании, имеющим место в развивающихся странах, Smith (1960) рекомендует профилактически вводить ребенку, особенно недоношенному, внутримышечно хотя бы однократно массивную дозу железа в 100—250 мг для создания некоторого резерва железа в организме.

# ВИТАМИНО- И ПРОТЕИНОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Сущность **витаминодефицитных анемий**. Как уже было отмечено в главе III, большую группу дефицитных анемий составляют анемии, обусловленные недостаточным поступлением в организм некоторых витаминов или же невозможностью утилизации их для эритропоэза. Наибольшее значение среди этих витаминов имеют фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub>.

Наряду с анемиями, вызванными дефицитом фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, описаны отдельные случаи анемий и экспериментальных анемических состояний при недостатке других витаминов: рибофлавина, пиридоксина, никотиновой кислоты, витаминов А, В<sub>1</sub>, С и Е. Однако возможность непосредственного воздействия большинства этих витаминов на эритропоэз не доказана. Здесь, по-видимому, играет роль усиливающее влияние дефицита отдельных витаминов на анемию, вызванную сопутствующим дефицитом других веществ, участвующих в эритропоэзе, так как неправильности питания редко ограничиваются недостатком лишь одного пищевого компонента.

При дефиците витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты возникают нарушения нормального процесса созревания клеток красного ряда костного мозга. В отличие от железодефицитных анемий эти нарушения касаются не гемоглобинообразования, а клеточного ядра. Основной чертой кроветворения становится преобладание мегалобластов в костном мозгу и появление мегалоцитов и макроцитов периферической крови. Однако макроцитоз не является здесь характерным, так как он возможен и при других заболеваниях, например при заболеваниях печени, аутоиммунной гемолитической анемии с большим количеством ретикулоцитов. Поэтому В<sub>12</sub>-дефицитные и фолиеводефицитные анемии, которые раньше часто обозначали как макроцитарные, в настоящее время называют обычно мегалобластическими.

Мегалобласты наблюдаются не только при витаминдефицитных анемиях, но и в физиологических условиях на ранних этапах внутриутробной жизни (см. главу II). Из-за этого мегалобластическое кроветворение долгое время рассматривалось как возврат к эмбриональному. Однако, несмотря на общность многих морфологических признаков, нельзя отождествлять эмбриональный мегалобластоз, являющийся результатом нормального физиологического процесса, с патологическим, протекание которого обусловлено невозможностью нормального созревания эритроидных клеток костного мозга.

**Мегалобластическое кроветворение.** Патологический мегалобластоз связан с тем, что недостаток витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, т. е.

факторов, воздействующих на метаболизм нуклеопротеидов, приводит к замедлению синтеза ДНК, а затем и к остановке митозов на более ранних, чем в норме, фазах. В зависимости от тяжести заболевания эти нарушения в митотическом цикле имеют место либо только на последних стадиях созревания нормобластов, либо на более ранних. Вследствие замедления синтеза ДНК нарушается синхронность созревания и гемоглобинизации клеток. Удлинение митотических циклов и блокирование митозов при сохранении способности к гемоглобинизации предоставляет клеткам большее время для синтеза гемоглобина и увеличения цитоплазмы. Таким путем образуются клетки больших размеров — мегалобласты и гигантобласты. Большинство этих клеток не дозревает до нормоцитов и завершает свой жизненный путь в костном мозгу, не выходя в периферическую кровь.

Лишь небольшая часть мегалобластов достигает конечной стадии — превращения в специфические эритроциты, так называемые мегалоциты, отличающиеся своими большими размерами. Основные этапы развития мегалобластов в мегалоциты напоминают пути развития нормальных эритроцитов, но отличаются не только сокращением числа циклов деления, но и морфологическими особенностями клеток.

Первая клетка мегалобластического эритропоэза — промегалобласт (рис. 14, а) — соответствует нормальному эритробласту и близка к нему по своей структуре. Промегалобласт обладает большим ядром диаметром 12—15 мк, содержащим 3—5 нуклеол. Отличие его от эритробласта заключается в более обильной грязно-синей комковатой цитоплазме, в несколько больших размерах (диаметр 15—20 мк) и более нежной структуре хроматина. Промегалобласты являются обычно наиболее многочисленными клетками мегалобластического ряда.

Как и при нормальном эритропоэзе, первый митоз приводит к образованию базофильных мегалобластов. Если митозы промегалобластов задерживаются, они превращаются в гигантобласты с одним или двумя ядрами диаметром 15—18 мк.

Базофильный мегалобласт (рис. 14, б) имеет ядро диаметром 10—12 мк и уже не содержит нуклеол. Он отличается от базофильного нормобласта более нежной структурой ядра с комочками хроматина. Начиная с этой стадии уже проявляются нарушения созревания. Часто митоз настолько затягивается, что базофильный мегалобласт успевает значительно увеличить свою цитоплазму и синтезировать достаточные количества гемоглобина для приобретения полихроматофильной окраски.

Митоз базофильного мегалобласта приводит к образованию двух полихроматофильных мегалобластов (рис. 14, в) с диаметром ядра 7,5—9 мк. Они отличаются темным и фиолетово-серым цветом цитоплазмы и молодой, редкой, с тонкой сетью и комочками хроматина структурой ядра. Дальнейшие митозы приводят к появлению оксифильных мегалобластов (рис. 14, г) с еще меньшим, но сохраняющим рыхлую структуру ядром, расположенным обычно эксцентрично. Цитоплазма имеет цвет созревшей клетки, но более насыщенный, чем у оксифильного нормобласта. Цитоплазма в 3—4 раза превышает по объему ядро и имеет овальный контур. Часто наблюдаются фрагментирование ядра и побочные ядра.

На всех стадиях развития основные отличия мегалобластических клеток от нормальных заключаются в незрелости ядер, характеризуемой их сетчатой структурой, и в большом объеме цитоплазмы по отношению к ядру.

Чаще всего при мегалобластическом кроветворении не осуществляются митозы полихроматофильных, а нередко и базофильных мегалобластов;

накопление гемоглобина и обезъядеривание происходят без дальнейшего их деления. Из-за большого объема клеток и недостаточного созревания ядра процесс его удаления существенно затруднен. Он протекает значительно медленнее, чем в нормобластах, и происходит еще до завершения пикноза ядра путем кариорексиса с образованием фигур почкования, телец Жолли, колец Кабо, шизоцитов.

Мегалобластический эритропоэз приводит к аномалиям циркулирующих в крови эритроцитов. Наблюдается резкий анизоцитоз и пойкилоцитоз. Диаметр эритроцитов колеблется от 4—5 до 12—14 мк при среднем диаметре 7,5—9,5 мк. Средний объем эритроцитов повышен до 110—140 мк<sup>3</sup>. Цветной показатель также выше нормы и достигает значений 1,3—1,5. Таким образом, характерными являются макроцитоз и кажущаяся гиперхромия, которые маскируются нередко сопутствующим авитаминозом дефицитом железа, вызывающим образование гипохромных микроцитов. Почти всегда, хотя и в очень малых количествах, встречаются в крови мегалобласты. В белой крови отмечаются лейкопения и наличие гигантских палочкоядерных нейтрофилов.

**Патогенез мегалобластических анемий.** Естественно, что неполноценные эритроциты мегалобластического эритропоэза менее устойчивы и гибнут быстрее нормальных. Это подтверждается, в частности, меньшей осмотической стойкостью патологических эритроцитов. Однако мнение о резком усилении гемолиза при мегалобластических анемиях, основанное на обнаруживаемом при них увеличении количества продуктов распада эритроцитов — непрямого билирубина крови и фекального уробилина, нельзя признать правильным. Вследствие анаплазии эритропоэза большая часть продуктов распада является результатом гибели мегалобластов в костном мозгу. На основании убедительных опытов с переливанием меченых эритроцитов от больных мегалобластическими анемиями здоровым реципиентам было показано, что длительность жизни перелитых эритроцитов сокращена всего в 2—3 раза по сравнению с нормой (Loutit, 1946).

При нормальной компенсаторной активности костного мозга, способного во много раз усиливать эритропоэз, подобное уменьшение длительности жизни эритроцитов не вызвало бы значительного снижения их количества. Но патологический мегалобластический эритропоэз не в состоянии компенсировать даже незначительное усиление гемолиза. Как указывает Casal (1957), при мегалобластическом кроветворении количество ретикулоцитов, а следовательно, интенсивность эритропоэза близки к норме или даже несколько ниже, несмотря на повышенное разрушение эритроцитов и развитие анемии. Поскольку эритропоэз не усиливается, количество эритроцитов, равное при эритроцитарном равновесии производству средней длительности их жизни на эритропоэз, уменьшается пропорционально этой длительности жизни, т. е. в 2—3 раза. В случае снижения интенсивности эритропоэза количество эритроцитов может уменьшиться еще в большей степени.

Причины, обуславливающие недостаточную компенсаторную способность, ясны из описания процесса мегалобластического кроветворения. Главной из них является то, что значительная часть мегалобластов не созревает до стадии эритроцита и погибает в костном мозгу, не выходя в периферическую кровь. Но даже те промegalобласты, развитие которых завершается выходом зрелых эритроцитов в кровь, продуцируют во много раз меньше эритроцитов в единицу времени, чем нормальные эритробласты, вследствие сокращения количества и увеличения длительности циклов деления мегалобластов.

Поэтому количество клеток костного мозга, необходимых для образования определенного количества эритроцитов, оказывается при мегалобластозе в 10—30 раз больше, чем при нормальном эритропоэзе. Костный мозг переполнен клетками красного ряда, так как снижение уровня эритроцитов в крови вызывает увеличение количества родоначальных клеток, а созревание их крайне замедлено. Таким путем происходит накопление в костном мозгу эритроидных клеток, что характеризуется резким уменьшением миелоидно-эритроидного отношения. Если в норме оно колеблется от 3 до 5, то при мегалобластозе может быть равно 1 : 1 и даже 1 : 2. В связи с этим меняется и общая картина костного мозга, при преобладании базофильных мегалобластов наблюдается «синий», а при преобладании оксифильных мегалобластов — «красный» костный мозг. Все эти изменения по отношению к нормальным условиям являются признаками усиленного потенциального эритропоэза при нормальном или пониженном эффективном эритропоэзе.

Таким образом, развитие анемии при дефиците витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты обусловлено неполноценностью мегалобластического кроветворения, приводящего к образованию эритроцитов с пониженной длительностью жизни и к неспособности костного мозга усиливать эффективный эритропоэз в ответ на снижение количества эритроцитов.

Несмотря на интенсивный потенциальный эритропоэз, при мегалобластических анемиях повышается уровень железа как в тканях, так и в плазме, увеличивается количество сидеробластов в костном мозгу и сидероцитов в периферической крови. Как и при большинстве других анемий, это объясняется главным образом уменьшением общего количества эритроцитов, а следовательно, общего количества содержащегося в них железа и соответствующим увеличением его в тканях и плазме.

Аномалии гемопоэза при мегалобластических анемиях касаются не только красного, но и других ростков костного мозга. Увеличиваются размеры миелоидных клеток и мегакариоцитов, замедляется весь ход гемопоэза, чаще всего сокращается количество лейкоцитов и тромбоцитов.

**Классификация витаминдефицитных анемий детского возраста.** Витаминдефицитные анемии могут иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение. Экзогенная авитаминозная мегалобластическая анемия связана с недостаточным введением витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты с пищей; при этом играет роль не только количество, но и форма, в которой поступают в организм витамины. Так, в тропических странах наблюдается мегалобластическая анемия у лиц, получающих достаточное количество этих витаминов, но в виде зерновых продуктов и другой растительной пищи. В предыдущей главе было отмечено подобное же явление в отношении железодефицитных анемий.

Различные группы населения в разной степени подвержены мегалобластическим анемиям на почве авитаминоза, особенно недостатка фолиевой кислоты. При многих условиях, как, например, при беременности, гипертиреозидизме, гемолитических анемиях, инфекциях, потребность в фолиевой кислоте резко увеличивается. Herbert (1966) указывает на возможность повышения потребности в фолиевой кислоте (но не в витамине  $B_{12}$ ) до шестикратной величины по сравнению с нормой. Наиболее чувствительными к дефициту витаминов являются беременные женщины и дети, особенно младшего возраста, быстрый рост которых требует устойчивого интенсивного эритропоэза. Поэтому наиболее часто встречающимся у детей видом витаминдефицитных анемий является алиментарная

мегалобластическая анемия детей раннего возраста. Она занимает по своей распространенности второе место среди анемии детского возраста, после железодефицитных анемий. Подобные же мегалобластические анемии алиментарного происхождения встречаются, хотя и значительно реже, у детей старшего возраста и у взрослых.

Мегалобластические анемии на почве эндогенного авитаминоза могут быть обусловлены самыми различными причинами. У взрослых людей особенно распространена эндогенная В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, получившая название анемии Аддисона — Бирмера, по именам впервые описавших ее авторов. Основной причиной этого заболевания является атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка, приводящая к прекращению секреции гастромукопротеина, так называемого внутреннего фактора Касла. В нормальных условиях этот фактор способствует всасыванию и прохождению через кишечную стенку поступающего с пищей витамина В<sub>12</sub>, чем обеспечивается его соединение с белком, имеющимся в кишечнике. При отсутствии же гастромукопротеина витамин В<sub>12</sub> поступает в кишечник в не связанном с белком виде, используется в нем кишечной флорой и не всасывается, а следовательно, не может быть утилизирован в процессе кроветворения.

У детей настоящая анемия Аддисона — Бирмера, обусловленная отсутствием фактора Касла, наблюдается настолько редко, что многими авторами вообще ставится под сомнение существование этого заболевания в детском возрасте. В литературе встречаются все же отдельные описания случаев таких анемий у детей, хотя большинство этих случаев недостаточно аргументировано. Мас Iver (1962) на основании изучения мировой литературы (до 1962 г.) смог привести только 12 случаев с достаточно обоснованным диагнозом анемии Аддисона — Бирмера у детей. Таким образом, если и нельзя полностью отрицать возможность возникновения этой анемии у ребенка, она все же не имеет практического значения для гематологии детского возраста, и мы не будем в дальнейшем останавливаться на ее описании.

При некоторых кишечных заболеваниях нарушается нормальное всасывание из кишечника, что препятствует использованию витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и других витаминов для гемопоэза. К таким заболеваниям относятся спру, целиакия, стеаторея, из которых в детском возрасте встречается в основном целиакия. Нарушения утилизации витаминов для кроветворения и связанные с этим мегалобластические анемии возникают у детей также при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта — врожденных сужениях кишечника, анастомозах, спайках после операций или воспалительных процессов. Рак и тотальная резекция желудка, нередко приводящие к развитию мегалобластической анемии у взрослых, могут не рассматриваться как этиологические факторы этих анемий в детском возрасте.

Причиной мегалобластической анемии у детей может явиться глистная инвазия, приводящая к недостаточному использованию витаминов для кроветворения из-за нарушения всасывания или непосредственного поглощения витаминов паразитами.

Резко усиленный эритропоэз при гемолитических анемиях, как врожденных, так и приобретенных, повышает потребление витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. При отсутствии адекватного увеличения подвода этих витаминов с пищей, а также при сопутствующих поносах или инфекциях истощение запасов витаминов в организме может привести к мегалобластозу, резко ухудшающему течение анемии.

Мегалобластические анемии у детей могут быть обусловлены приемом медикаментов. В первую очередь это относится, естественно, к антагонистам фолиевой кислоты, применяемым при химиотерапии острых лейкозов. Подобное же влияние на эритропоэз оказывают и некоторые другие лекарственные препараты, как, например, противоэпилептические (Wickes, 1964).

Анемия мегалобластического типа может сопутствовать тяжелым хроническим диффузным поражениям печени. В поздней стадии тяжелого цирроза печени у детей Diamond с сотрудниками (1956) обнаруживали мегалобластический эритропоэз. В большинстве случаев хронических заболеваний печени у детей наблюдается макроцитарная анемия при нормо- или макробластическом эритропоэзе.

Кроме мегалобластических анемий, связанных с недостатком витаминов В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, возможно также развитие анемических состояний вследствие дефицита некоторых других витаминов.

На основании приведенной общей характеристики витаминodefицитных анемий у детей можно принять следующую их классификацию<sup>1</sup>.

- 1) Алиментарная мегалобластическая анемия детского возраста.
- 2) Мегалобластическая анемия вследствие нарушения всасывания из кишечника.
- 3) Мегалобластическая анемия при глистных инвазиях.
- 4) Мегалобластическая анемия вследствие атрофии слизистой желудка (анемия Аддисона — Бирмера).
- 5) Медикаментозные мегалобластические анемии.
- 6) Мегалобластическая анемия, связанная с усиленным гемопоэзом при гемолитических анемиях и лейкозах.
- 7) Мегалобластическая и макроцитарная анемии на почве хронических заболеваний печени.
- 8) Анемии, вызванные дефицитом различных витаминов: А, Е, В, никотиновой кислоты, рибофлавина, пиридоксина.

Из перечисленных в классификации витаминodefицитных анемий наибольшее значение для гематологии детского возраста имеют первые три формы анемий, которые будут рассмотрены более детально в последующих разделах.

## 2. АЛИМЕНТАРНАЯ МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

**Этиология и патогенез.** Мегалобластические анемии детского возраста связаны главным образом с недостаточным или неправильным питанием детей, приводящим к дефициту фолиевой кислоты или, реже, витамина В<sub>12</sub>. Минимальная суточная потребность составляет 50 мкг для фолиевой кислоты и 0,1 мкг для витамина В<sub>12</sub> (Herbert, 1966). Развитию этих анемий способствуют факторы, вызывающие усиленное потребление указанных витаминов и уменьшение их резервов в организме — инфекции, быстрый рост ребенка, длительные поносы. Особенно большое значение имеют инфекции, при которых тканями потребляется повышенное количество

<sup>1</sup> В отличие от наиболее изученной мегалобластической анемии Аддисона — Бирмера другие анемии детского возраста, вызванные дефицитом фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, называют иногда мегалобластопоподобными. Однако правильнее обозначать их как мегалобластические, поскольку при них кроветворение является мегалобластическим.

фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты и других витаминов. Как указывает Mac Iver (1962), у детей, страдающих инфекционными заболеваниями, встречаются случаи мегалобластической анемии даже при вполне удовлетворительном питании.

Возможность возникновения мегалобластической анемии алиментарного происхождения и ее отличие от пернициозной анемии Аддисона — Бирмера достоверно установили сравнительно недавно — в 1930 г. Wills и Metha. В настоящее время эта анемия в связи со значительным распространением ее в мире привлекает все большее внимание гематологов (Rachmilevitz, 1965).

Мегалобластические анемии раннего детского возраста чаще всего обусловлены дефицитом фолиевой кислоты — в большинстве случаев отмечается стойкое исчезновение всех патологических симптомов после проведения курса лечения этим витамином. Lubbby (1959) и другие авторы непосредственно показали роль фолиевой кислоты при мегалобластозе, установив повышение количества форминоглютаминовой кислоты в моче больных детей. Эта кислота, являющаяся метаболитом гистидина, требует для перехода в глютаминовую наличия фолиевой кислоты, при недостатке которой она выделяется с мочой. Следовательно, определение количества форминоглютаминовой кислоты может служить тестом для диагностирования фолиеводефицитной анемии.

Было также показано нормальное содержание витамина  $B_{12}$  в плазме детей при фолиеводефицитной мегалобластической анемии. Тем не менее наблюдаются случаи положительного эффекта от применения больших доз  $B_{12}$ , что объясняется уменьшением потребности в фолиевой кислоте при его избытке.

От обычных алиментарных фолиеводефицитных анемий детского возраста отличается описанная Amato (1946) мегалобластическая анемия у детей Южной Италии, у которых оказалось эффективным лечение только витамином  $B_{12}$ . По-видимому, режим их питания и бытовые условия создают предпосылки для развития  $B_{12}$ -дефицитной анемии мегалобластического типа, что подтверждается низким уровнем витамина  $B_{12}$  в плазме крови этих детей (Mac Iver, 1962).

Следует также отметить, что в отличие от фолиеводефицитных анемий при  $B_{12}$ -дефицитных анемиях наблюдаются проявления неврологического синдрома, чаще экстрапирамидного, но иногда и пирамидного характера. Подобные анемии встречаются изредка и у детей других стран. Таким образом, в разных условиях возможны различные формы мегалобластических анемий детского возраста.

Более высокая частота фолиеводефицитных анемий по сравнению с  $B_{12}$ -дефицитными объясняется значительно меньшей потребностью в витамине  $B_{12}$ , большей его стабильностью в процессе приготовления пищи и относительно большими его запасами в организме. В то время как после прекращения введения витамина  $B_{12}$  с пищей анемия может развиваться лишь приблизительно через 3 года, при дефиците фолиевой кислоты уже через 3 месяца появляются признаки анемии (Herbert, 1966). Представление о соотношении между частотой различных форм мегалобластической алиментарной анемии дают следующие цифры, установленные Chatterjea (1966) у детей Индии: у 70% детей, страдающих этой анемией, наблюдалась фолиеводефицитная анемия, у 20% — дефицит как фолиевой кислоты, так и витамина  $B_{12}$  и лишь у 10%  $B_{12}$ -дефицитная анемия. При этом у 30% детей витаминдефицитной анемии сопутствовала железодефицитная.



Существенную роль в развитии мегалобластических анемий у детей играет недостаток аскорбиновой кислоты. Можно предположить, что при недостатке этой кислоты требуется больше фолиевой кислоты для эритропоэза, однако аскорбиновая кислота не может заменить ни фолиевую, ни витамин В<sub>12</sub>. Мау с сотрудниками (1950) вызывали у обезьян скорбут, а затем и мегалобластическую анемию путем диеты с нормальным количеством фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, но без аскорбиновой кислоты. Влияние ее на эритропоэз подчеркивается, по мнению Smith (1960), резким снижением количества случаев мегалобластической анемии у детей США, после того как в препараты порошкового молока, используемого для питания детей, стали добавлять аскорбиновую кислоту.

Мегалобластические анемии детского возраста встречаются в разных странах, причем течение их имеет известные географические особенности, связанные не только с видами продуктов питания, которыми располагает и к которым привыкло население, но и со способами их обработки и потребления. Наиболее распространены эти анемии в развивающихся тропических странах, где бедность, хроническое недоедание, низкий культурный уровень, однообразная, преимущественно углеводная пища способствуют их возникновению. Особенно часты они у детей с общим истощением — потерей веса, нарушенной пигментацией кожи, увеличенной печенью, расстройствами пищеварения, одышкой, признаками квашиоркора. Большое значение имеет баланс витаминов в организме матери во время беременности и кормления ребенка. Дети, у матерей которых имеется дефицит фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, страдают мегалобластической анемией, если не применяется специальный противоанемический прикорм (Herbert, 1966; Jadhav с соавт., 1962). При этом дети, у матерей которых был дефицит витамина В<sub>12</sub>, чаще всего болеют В<sub>12</sub>-дефицитной мегалобластической анемией, сопровождающейся неврологическими синдромами.

В более развитых странах мегалобластических анемий могут быть вызваны неправильностями питания, к которым в первую очередь относятся одностороннее вскармливание молоком, особенно порошковым, и зерновыми продуктами. Молоко бедно фолиевой и аскорбиновой кислотами, которые к тому же разрушаются при кипячении и сушке.

К мегалобластическим анемиям относится и широко известная анемия при вскармливании козьим молоком, особенно от коз, содержащихся в стойлах. При этом дефиците витаминов нередко сопутствует дефицит железа, из-за которого в значительной мере маскируется макроцитоз, свойственный мегалобластическим анемиям.

В СССР благодаря резко повысившемуся культурно-материальному уровню населения мегалобластические алиментарные анемии детского возраста отмечаются сравнительно редко. Они вызваны не столько недостаточностью, сколько неправильностями питания и встречаются преимущественно в районах со специфическими, исторически сложившимися привычными условиями потребления и приготовления пищи.

Все же следует отметить, что и в развитых странах с удовлетворительными условиями питания населения мегалобластические анемии раннего детского возраста алиментарного происхождения распространены, вероятно, значительно больше, чем это предполагается. Многие анемии неясной этиологии могут оказаться мегалобластическими. Поэтому при любой анемии, не поддающейся лечению препаратами железа, особенно у детей первого года жизни, необходимо производить исследование костного мозга. Лишь своевременно поставленный диагноз и вовремя начатое

лечение способны обеспечить сохранение жизни и здоровья ребенка с мегалобластической анемией.

**Клиническая картина.** Алиментарная мегалобластическая анемия раннего возраста встречается чаще всего у детей первого года жизни, хотя наблюдается иногда в возрасте до 2 лет. Близкие по клинике, патогенезу и этиологии анемии распространены и среди взрослых, особенно беременных и менструирующих женщин, а также детей старшего возраста в странах, в которых значительная часть населения страдает от недостаточности питания.

Заболевание развивается постепенно, в большинстве случаев после перенесенных ребенком инфекций или расстройств пищеварения. Характерными являются бледность кожи и слизистых оболочек, потеря аппетита, замедление в нарастании веса, повышенная возбудимость, перемежающееся повышение температуры, понос и рвота. В тяжелых случаях отмечаются признаки геморрагического диатеза — петехии на коже и слизистых оболочках, кровоподтеки, тромбоцитопения. Встречается увеличение печени, реже — спленомегалия, иногда расширено сердце. В некоторых случаях имеется преходящая желудочная ахлоргидрия, даже после введения гистамина, а также гипопротеинемия. В отличие от анемии Аддисона — Бирмера, как правило, отсутствуют неврологические явления, за исключением упомянутых выше случаев мегалобластических алиментарных анемий у детей Южной Италии.

**Кровь и костный мозг.** Мегалобластическая анемия детей раннего возраста может быть различной по тяжести. В большинстве случаев она бывает достаточно выраженной, с уровнем гемоглобина 5 г% и ниже. Еще в большей степени снижается количество эритроцитов — до 1 000 000—2 000 000 на 1 мм<sup>3</sup>. Чаще всего наблюдается умеренный макроцитоз, но нередко анемия бывает и нормоцитарной. Эритроциты нормохромные или слегка гипохромные, наблюдаются анизоцитоз и пойкилоцитоз. Это объясняется в известной мере искажением картины красной крови вследствие наличия в ней микроцитов и гипохромных эритроцитов, характерных для раннего детского возраста, особенно при дефиците железа. В мазках крови встречаются ядерные эритроциты, а в тяжелых случаях появляются и мегалобласты.

Количество лейкоцитов обычно невелико. В случаях, не осложненных инфекцией, часто отмечается лейкопения и нейтропения. Количество полиморфнонуклеарных нейтрофилов увеличено, причем многие из них гиперсегментированы. Количество тромбоцитов снижается, в тяжелых случаях довольно значительно — ниже 100 000 в 1 мм<sup>3</sup>. Обычно повышается уровень билирубина и железа в плазме.

Особенно ценно для диагностирования мегалобластических анемий раннего детского возраста исследование пунктатов костного мозга. В большинстве случаев отмечается усиленный, но явно мегалобластический костномозговой эритропоэз. Количество мегалобластов колеблется в широких пределах от 5—10 до 70—80% от общего количества эритробластов. При легких формах в костном мозгу встречаются эритробласты промежуточных типов между мегалобластами и нормобластами.

Клетки миелоидного ряда обладают существенными особенностями, облегчающими диагноз: большими размерами, неправильной формой, незрелой цитоплазмой, гиперсегментацией ядра, вакуолизацией. Одним из наиболее важных диагностических признаков является наличие гигантских мегаломиелоцитов. Они выявляются обычно еще до появления в костном мозгу мегалобластов, что дает возможность рано обнаружить

даже легкие случаи мегалобластических анемий. Однако Kho Zien-Keng и Odang. (1957) отмечают, что мегаломиелоциты встречаются и при тяжелой гипотрофии у детей, а также при квашиоркоре.

Количество мегакариоцитов обычно нормально, но среди них встречаются нетипичные клетки, иногда с гиперсегментированным ядром.

**Лечение и прогноз.** Исходя из патогенеза мегалобластической алиментарной анемии раннего детства, где основную роль играет дефицит фолиевой кислоты, лечение ее должно заключаться в первую очередь во введении этого витамина. Фолиевая кислота дается детям внутрь или вводится в виде инъекций в дозе от 10 до 30 мг в сутки в течение 2—3 недель (до нормализации крови и костного мозга). При этом происходит резкое увеличение количества ретикулоцитов, достигающее максимума обычно на 6-й день после начала лечения. Соответственно растет количество эритроцитов и уровень гемоглобина, а мегалобластическое кроветворение постепенно заменяется нормальным. Во избежание возникновения дефицита железа при бурном эритропоэзе рекомендуется применение препаратов железа. Полезно также введение витаминов С (в дозе 200 мг ежедневно).

Однако при наличии неврологических симптомов лечение фолиевой кислотой является противопоказанным, так как это лечение усиливает неврологические расстройства и может даже привести к развитию острого паркинсонизма (Gellin и Iborge, 1955). В этих случаях следует применять витамин В<sub>12</sub>, внутримышечное введение которого в дозах от 5 до 15 мкг дает благоприятные результаты. Небольшие дозы витамина В<sub>12</sub> полезны также при анемиях, поддающихся лечению фолиевой кислотой.

Естественно, что во всех случаях необходимо обеспечить нормальное питание ребенка с достаточным количеством веществ, участвующих в эритропоэзе, в том числе белков. При сопутствующей инфекции или желудочно-кишечных заболеваниях должна применяться соответствующая терапия.

В запущенных случаях, одновременно с началом лечения фолиевой кислотой или витамином В<sub>12</sub>, приходится прибегать к поддерживающему переливанию крови.

Прогноз алиментарной мегалобластической анемии детского возраста несомненно благоприятен при правильном и своевременном лечении — через несколько недель наступает полное и стойкое выздоровление. При этом в отличие от анемии Аддисона — Бирмера в дальнейшем не требуется никакой поддерживающей терапии. Нелеченная же мегалобластическая анемия детского возраста заканчивается летально.

В заключение необходимо подчеркнуть, что особое внимание должно быть обращено на профилактику алиментарных мегалобластических анемий детского возраста, так как правильно организованное питание с добавлением в пищу витаминов способно предотвратить развитие мегалобластической анемии у ребенка.

### **3. МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ ИЗ КИШЕЧНИКА**

**Заболевания, нарушающие всасывание из кишечника.** Нарушения всасывания из кишечника, приводящие к невозможности утилизации участвующих в гемопоэзе витаминов, встречаются при разных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. У детей эти заболевания могут

быть разделены на две группы: 1) кишечные расстройства, связанные с угнетением функций пищеварительных желез и характеризующиеся выделением в кале жиров и других питательных веществ; 2) аномалии кишечника, врожденные или приобретенные в результате операционных вмешательств или травм.

К первой группе относятся спру, идиопатическая стеаторея, целиакия, из которых последняя является специфической для детского возраста. При всех этих заболеваниях организм теряет с испражнениями жиры, белки, углеводы, минералы, витамины. Потери фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и железа являются непосредственной причиной нарушения эритропоэза и возникновения дефицитной анемии.

Ко второй группе заболеваний желудочно-кишечного тракта, способных привести к развитию анемии мегалобластического типа, относятся различные сужения кишечника, анастомозы, свищи, спайки после воспалительных процессов или операций.

**Анемии у детей при целиакии.** Целиакия представляет собой хроническое заболевание детей, заключающееся в нарушении всасывания в кишечнике, вызывающем значительную потерю с калом жиров и других необходимых для организма веществ. Встречаются различные формы целиакии; наиболее выраженная дефицитная анемия сопутствует так называемой истинной идиопатической целиакии.

Тяжесть клинических симптомов целиакии бывает различной. Основным из них является обильный стул, пенистый, рыхлый, серый или светло-желтый, с большим содержанием жиров, обуславливающим жирный блеск, с включением зерен крахмала. Больные дети сильно истощены, отстают в развитии и росте. Характерно резкое вздутие живота газами, усиленная перистальтика. Наблюдаются нервно-вегетативные расстройства и нарушения функций центральной нервной системы, влияющие на сон, аппетит, сердечные, церебральные и сосудистые реакции и вызывающие нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

В крови понижен уровень сахара и наблюдается плоская сахарная кривая после нагрузки глюкозой. Снижены также уровни кальция, фосфора, холестерина, липидов, щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Рентгенологическое исследование обнаруживает вздутие и атонию различных участков кишечника. Нередко отмечаются также признаки остеопороза и рахитические изменения скелета.

Этиология и патогенез целиакии до сих пор еще не установлены. Volviler (1957) считает, что это заболевание является следствием биохимических расстройств в клетках эпителия тонкого кишечника. Имеют, по-видимому, значение общая слабость желудочно-кишечного тракта, перенесенные желудочно-кишечные заболевания, нарушения нервной регуляции кишечника. Smith (1960) полагает, что растительные белки пшеницы и ржи являются ускоряющими факторами в развитии целиакии. Вероятно, играют роль конституционные и наследственные моменты.

Развернутая картина целиакии наблюдается чаще всего у детей после 2-летнего возраста, хотя первые ее признаки проявляются обычно на 2-м году жизни. В некоторых случаях целиакия обнаруживается значительно позднее и даже, под видом идиопатической стеатореи, у взрослых, но эти случаи представляют собой, вероятно, продолжение латентно протекавшей целиакии, возникшей в раннем детском возрасте (Сooke и соавт., 1953).

Целиакия наиболее распространена в странах с тропическим климатом, но встречается и в умеренном поясе. В Институте педиатрии Академии

медицинских наук СССР за последние 10 лет наблюдалось несколько случаев идиопатической целиакии.

Несмотря на нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, настоящая мегалобластическая анемия развивается сравнительно редко, так как в большинстве случаев раньше наступает преимущественно гипохромная микроцитарная анемия на почве расстройства всасывания железа. Однако в тяжелых и запущенных случаях наблюдается типичная картина мегалобластической анемии. Как и при алиментарных мегалобластических анемиях раннего детского возраста, в этих случаях в периферической крови появляются макромегалоциты, а иногда и эритробласты, отмечается лейкопения, относительный лимфоцитоз, изредка тромбоцитопения, а в костном мозгу — мегалобластоз и соответствующие изменения гранулоцитов и мегакариоцитов.

Лечение анемии при целиакии представляет известные трудности, так как при различных формах поражения кишечника кроветворная система по-разному отвечает на применяемую антианемическую терапию. В то время как в некоторых случаях целиакии наиболее благоприятные результаты дает введение фолиевой кислоты, иногда более эффективным оказывается применение витамина В<sub>12</sub> и комбинированная терапия или даже общее диетическое лечение. Соответствующая диета заключается в высококалорийной пище, богатой белками, но с ограничением жиров и углеводов. Во всех случаях для устранения дефицита железа показано введение препаратов железа. Однако антианемические препараты, нормализуя систему крови, не оказывают непосредственного влияния на основное заболевание.

Прогноз целиакии и связанной с ней анемии вполне благоприятен при условии проведения правильного и своевременного лечения.

**Мегалобластическая анемия при патологических изменениях кишечника.** Мегалобластическая анемия, связанная с анатомическими, сужениями, свищами или спайками кишечника, обусловлена в значительной мере инвазией тонкого кишечника микрофлорой, свойственной в физиологических условиях толстому кишечнику. Задержка кишечного содержимого при сужениях вызывает усиленное размножение кишечной флоры и абсорбцию токсинов. Расстройство моторной функции, задержка кишечного содержимого, чрезмерное выделение слизи ухудшают всасывание из кишечника. Бурно размножившиеся микробы поглощают значительное количество витаминов. Все это приводит к дефициту ряда необходимых для нормальной жизнедеятельности веществ, в том числе витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а следовательно, к развитию анемии мегалобластического типа.

Эта анемия является макроцитарной и нормохромной; по картине периферической крови и костного мозга она подобна алиментарной мегалобластической анемии детей раннего возраста. Однако нередко сопутствующий дефицит железа в значительной степени изменяет характер анемии вследствие частичного микроцитоза и гипохромии.

Поскольку анемия является в основном витаминодефицитной, лечение ее должно заключаться в первую очередь во введении витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также в применении в случае необходимости препаратов железа. Учитывая нарушения всасывания из кишечника, медикаменты предпочтительно вводить парентерально. Хирургическое устранение аномалий кишечника смягчает анемию, но не освобождает от необходимости введения витаминов. В некоторых случаях положительный эффект дает применение антибиотиков тетрациклинового цикла, воздей-

ствующих на бактериальную флору тонкого кишечника, препятствующую утилизации витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты для кроветворения.

Прогноз анемии зависит от основного заболевания, но в большинстве случаев должен быть признан достаточно благоприятным.

#### 4. ГЛИСТНАЯ МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

**Этиология и патогенез.** Инвазия широким лентецом (*Diphyllobothrium latum*) приводит в некоторых, сравнительно редких у детей случаях, к развитию анемического состояния. Макроцитарный и гиперхромный характер этой анемии, признаки мегалобластического кроветворения в костном мозгу и понижение содержания витамина В<sub>12</sub> в крови дают основание отнести ее к типу витаминдефицитных мегалобластических анемий. Связь анемии с глистной инвазией доказывается ее ликвидацией после изгнания паразитов.

На возможность связи между инвазией широким лентецом и мегалобластической анемией указывал еще в 1884 г. С. П. Боткин. Картину типичной мегалобластической анемии у носителей широкого лентеца установил в 1886 г. Г. Рейер и в 1887 г. Runeberg.

Анимию при инвазии широким лентецом объясняли в прежнее время выделением паразитами токсинов, вызывающих усиление гемолиза и тормозящих костномозговое кроветворение. По современным же представлениям, эта анемия связана с поглощением паразитами витамина В<sub>12</sub>, что подтверждается большим его содержанием в широком лентеце (Bonsdorff, 1956; К. П. Виллакс, 1961). Кроме того, возникновению анемии способствует также нарушение всасывания из кишечника антианемических веществ вследствие изменения его бактериальной флоры, вызванного угнетающим действием на некоторые микробы токсических веществ, выделяемых паразитом.

Инвазии широким лентецом широко распространены в некоторых странах и районах — Швеции, Карелии, особенно в Финляндии, что связано, по-видимому, с употреблением в пищу определенных пород рыб, обитающих в местных озерах. Однако, несмотря на поглощение широким лентецом витамина В<sub>12</sub>, далеко не у всех подобных больных развивается анемия. По данным О. Е. Цукерштейна и Б. М. Купсис (1959), лишь около 2% этих лиц страдают мегалобластической анемией. Большинство зарубежных авторов приводит еще более низкие цифры.

Таким образом, одной только глистной инвазии, очевидно, недостаточно для возникновения анемии. Мнение Bonsdorff (1956), что анемия выявляется только в случае высокого расположения паразита в двенадцатиперстной или тощей кишке, было опровергнуто исследованиями К. П. Виллакса (1961). В развитии анемии, очевидно, играет большую роль индивидуальное, а возможно, и некоторое наследственное предрасположение к заболеванию, связанное с ненормальным усвоением или потреблением организмом витамина В<sub>12</sub>. Развитию анемии способствует также ограниченное вследствие глистной инвазии введение витамина с пищей при повышенной в нем потребности.

**Клиника и лечение.** Анемия при заражении широким лентецом имеет типичные черты описанной выше гиперхромной, макроцитарной, мегалобластической анемии. При этом редко наблюдаются изменения со стороны нервной системы и ротовой полости. Степень анемизации бывает различной в зависимости от тяжести и длительности основного заболевания,

но в запущенных случаях количество эритроцитов может упасть до 1 млн. на 1 мм<sup>3</sup>. Отмечается анизоцитоз, лейкопения выражена редко, чаще встречается умеренный лейкоцитоз. Заражение паразитом вызывает диспепсические явления, понос, общее истощение.

Лечение заключается в первую очередь в назначении витамина В<sub>12</sub>, которое дает положительный эффект даже до проведения дегельминтизации. После улучшения состояния больного должны быть осуществлены терапевтические мероприятия по изгнанию паразита. В большинстве случаев после полной дегельминтизации не требуется специального антианемического лечения. В более тяжелых случаях необходимо продолжение терапии витамином В<sub>12</sub>, которая при любых условиях ускоряет нормализацию красной крови.

## 5. ПРОТЕИНОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ И АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ

**Протеинодефицитные анемии.** Белки крови, составляющие 96 % сухого вещества эритроцитов и основную часть сухого остатка плазмы, имеют большое значение как в физиологии, так и в патологии. Они придают крови вязкость, поддерживают ее коллоидноосмотическое давление, осуществляют транспортные функции, поддерживают постоянство рН крови, принимают участие в процессах свертывания крови, играют важную роль в иммунитете. Велико значение белков и в эритропоэзе, поскольку они являются основным строительным материалом эритроцита. Белок трансферрин обеспечивает перенос железа для утилизации его при эритропоэзе, белок гаптоглобин сохраняет в организме важнейшие продукты распада эритроцитов, меде-белковое соединение, церулоплазмин способствует синтезу железа эритроидными клетками.

В плазме крови содержится большое количество белковых компонентов. Их делят на три фракции: альбумины, глобулины и фибриноген, которые в свою очередь подразделяются на различные подфракции. После выпадения из плазмы фибриногена в виде фибрина, т. е. после свертывания крови, остается жидкость, называемая сывороткой крови. Возрастные изменения нормального содержания в ней основных белковых фракций по И. Тодорову (1968), установленные методом электрофореза на бумаге, приведены в табл. 9. В этой же таблице указано общее содержание белка в грамм-процентах.

Определение общего количества белков и отдельных их фракций в плазме и сыворотке крови имеет большое диагностическое и прогностическое значение при многих заболеваниях. Однако анемии детского возраста не вызывают существенных отклонений от нормы в структуре белковых фракций. Как указывает И. Тодоров (1968), значительные изменения протеинограммы при анемии свидетельствуют о наличии другого заболевания, сопутствующего анемии или вызвавшего анемию. Следует подчеркнуть, что параллельное уменьшение уровня гемоглобина и содержания части белковых фракций, выявляемое при некоторых заболеваниях, например инфекциях, нефритах, ревматизме, отнюдь не означает обязательной взаимосвязи анемии с гипопроteinемией. Поэтому долгое время вообще отрицалось существование протеинодефицитных анемий и лишь сравнительно недавно было признано значение дефицита белков как одной из возможных причин развития анемии у людей (Woodruff, 1955). Существовавшее противоречие мнений по вопросу о возможности и характере

**Возрастные изменения распределения белковых фракций  
и общего содержания белка в сыворотке**

Возраст	Общий белок, г%	Альбу- мины, %	$\alpha_1$ -глобу- лины, %	$\alpha_2$ -глобу- лины, %	$\beta$ -глобу- лины, %	$\gamma$ -глобу- лины, %
Пупочная кровь	6,00 (5,00—7,00)	58 (47—69)	4 (2—5)	8 (3—11)	10 (6—14)	20 (14—26)
Новорожденные	5,60 (4,70—6,50)	60 (49—71)	4 (2—5)	8 (5—11)	9 (5—13)	19 (13—25)
1 месяц	4,80 (4,10—5,50)	60 (50—70)	5 (3—6)	9 (6—12)	10 (4—14)	16 (10—22)
2 месяца	5,30 (4,70—5,90)	66 (56—76)	5,5 (3—8)	10 (7—13)	10,5 (5—15)	8 (5—11)
6 месяцев	6,10 (5,40—6,80)	63 (53—73)	5 (3—6)	11 (8—14)	12 (7—17)	9 (6—12)
12 »	6,50 (5,70—7,30)	60 (50—70)	5 (3—6)	12 (9—15)	13 (8—18)	10 (7—13)
Взрослые	7,20 (6,20—8,20)	60	(48—71)	9 (4—13)	12 (7—17)	19 (13—26)

Пр и м е ч а н и е. В скобках приведены пределы колебаний.

протеинодефицитных анемий объясняется в значительной мере тем, что дефицит белка проявляется, как правило, не изолированно, а в сочетании с недостатком других веществ, участвующих в гемопоэзе. Поэтому протеинодефицитную анемию в чистом виде трудно наблюдать у людей; для ее изучения должен быть искусственно создан дефицит одних лишь белков, что осуществимо в полной мере только в эксперименте.

Whipple и Madden (1944) впервые продемонстрировали анемию у животных, получавших пищу, бедную белками, и показали, что введение в пищевую рацион белков восстанавливает нормальный состав крови. Bethard и соавт. (1958) и Reissmann (1964) исследовали на крысах роль дефицита белка в развитии анемии. Этот дефицит быстро вызывал гущенность крови, уменьшение общего объема эритроцитов, снижение количества ретикулоцитов, уменьшение скорости поглощения введенного в плазму радиоактивного железа. Поскольку длительность жизни эритроцитов оказалась нормальной, авторы считали причиной анемии одно лишь уменьшение интенсивности эритропоэза. Однако снижение эритропоэза проявлялось настолько рано, что его нельзя было объяснить истощением запасов белка. Белок используется в организме для гемопоэза в первую очередь, и недостаток его для образования эритроцитов возможен лишь после длительного белкового голодания.

В связи с этим Azzam (1960) и другие авторы высказывают предположение, что уменьшение запасов белка в организме вызывает прежде всего снижение выработки эритропоэтина, воздействуя таким путем на эритропоэз. Это подтверждается восстановлением эритропоэза у лишенных белков крыс после инъекций эритропоэтина. В то же время гипоксия вызывает у лишенных белков крыс меньшее, чем в норме, нарастание продукции эритропоэтинов. Azzam полагает, что уменьшение выработки эритропоэтина приводит к снижению количества эритроцитов; под влиянием этого снижения вновь повышается эритропоэз. Усиление же эритропоэза вызывает повышенное потребление железа, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, аскорбиновой кислоты, что при недостаточном или неправильном питании приводит к еще более выраженной дефицитной анемии.



В то время как у экспериментальных животных дефицит белков приводит к анемии нормоцитарного типа с нормальным цветным показателем, у людей эта анемия имеет скорее макроцитарный характер (Witts, 1966). Уровень белка в сыворотке снижен, особенно в части альбуминов, содержание же  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулиновых фракций повышено. Протеинодефицитная анемия вызывает обычно ряд добавочных, усугубляющих ее течение явлений: уменьшение абсорбционной способности кишечного эпителия и связанный с этим вторичный дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$ , панкреатическую атрофию или дисфункцию, общие расстройства дистрофического характера.

К протеинодефицитным анемиям должна быть отнесена анемия при квашиоркоре. Это заболевание, обусловленное длительным белковым голоданием при вскармливании растительной, преимущественно углеводной пищей (рисом, маисом, медом и т. п.), распространено среди детей Африки, Центральной и Южной Америки, Индии, Индонезии, Китая, но встречается и в других странах. Анемия при квашиоркоре бывает обычно нормохромной и нормоцитарной, реже макроцитарной или микроцитарной. Нередко анемия отягощается разрушением эритроцитов при малярии, потерями крови, связанными с глистной инвазией, анкилостомами. Костный мозг бывает как нормо-, так и мегалобластичным. В отдельных случаях имеют место апластические кризы, при которых в костном мозгу появляются гигантские эритробласты.

Лечение анемии при квашиоркоре, как и при протеинодефицитных анемиях иного происхождения, заключается прежде всего в правильном питании, обеспечивающем введение большого количества животных белков. В некоторых случаях целесообразно применение препаратов железа. При нормохромной и нормоцитарной анемии печеночный экстракт, фолиевая кислота и витамин  $B_{12}$  неэффективны. В случаях же, когда одновременно с квашиоркором отмечается мегалобластическое кроветворение, необходимо введение фолиевой кислоты.

**Анемия при дефиците пиридоксина.** Пиридоксин и другие формы витамина  $B_6$  выполняют ряд важных функций в организме. Они являются коферментами для многих ферментов, участвуют в превращениях аминокислот, в биосинтезе и распаде триптофана и его производных. Пиридоксин связан, по-видимому, также с процессом использования железа для эритропоэза. Поэтому можно ожидать, что недостаток пиридоксина оказывает влияние на кроветворение.

Действительно, дефицит пиридоксина вызывает тяжелую анемию у различных животных: собак, свиней, крыс (С. М. Рысс, 1957; Kornberg и соавт., 1945; Wintrobe и соавт., 1943; Snyderman и соавт., 1953). Эта анемия имеет микроцитарный, иногда гипохромный характер. Она сопровождается умеренным нерегулярным ретикулоцитозом, полихроматофилией, появлением нормобластов в циркулирующей крови, гиперплазией костного мозга, повышенным уровнем железа в плазме, гемосидерозом в селезенке, печени, костном мозгу и в меньшей степени в почках. Железо, фолиевая кислота, витамин  $B_{12}$  неэффективны в терапии анемии, в то время как применение пиридоксина дает быстрое излечение. После введения пиридоксина сразу же увеличивается количество ретикулоцитов, а затем и эритроцитов, исчезает избыток железа из плазмы и тканей, нормализуются костный мозг и красная кровь.

Анемии, связанные с дефицитом пиридоксина, встречаются редко. Однако Snyderman с соавторами (1953) сообщил о ребенке с тяжелой гипохромной микроцитарной анемией, быстро выздоровевшем после подкож-

ного и внутреннего введения витамина В<sub>6</sub>. Встречаются анемии, резистентные по отношению к обычным антианемическим препаратам, но излечиваемые путем введения пиридоксина. Wintrobe (1961) указывает на возможность вызывать у детей искусственно дефицит пиридоксина при помощи специально подобранной диеты. Хотя возникающая при этом анемия напоминает по клиническим симптомам талассемию (см. главу IX), она излечивается пиридоксином, в то время как при талассемии эта терапия остается безрезультатной.

**Витамин С и анемия скорбута.** Дефицит витамина С может привести к развитию анемии, поскольку этот витамин участвует в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. Причиной анемии может явиться также вызванный авитаминозом скорбут (цинга). Анемия при скорбуте не связана непосредственно с дефицитом витамина С, не принимающего прямого участия в эритропоэзе, но этот дефицит вызывает повышенное потребление фолиевой кислоты и железа и, возможно, затрудняет утилизацию железа.

Анемия скорбута является в большинстве случаев нормоцитарной или слегка макроцитарной. При скорбуте было отмечено некоторое сокращение длительности жизни эритроцитов (Mersky, 1953), что может быть частично обусловлено геморрагиями, имеющими место при этом заболевании. Потери крови наряду с повышенным потреблением железа могут привести к дефициту железа, при котором анемия приобретает гипохромный микроцитарный характер. Белая кровь и тромбоциты обычно нормальны, но иногда наблюдается легкая лейкопения и тромбоцитопения.

В большинстве случаев в костном мозгу обнаруживается достаточно оживленный нормобластический эритропоэз, особенно при выраженной геморрагии. Отмечается лишь замедленная гемоглобинизация эритроцитов (И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1962), связанная с нарушением утилизации железа. Иногда же отмечается истощение костного мозга, преимущественно красного ростка.

Симптомы скорбута, а вместе с тем и анемия быстро исчезают после лечения витамином С или с переходом на питание продуктами, содержащими большое количество этого витамина. Эффективность лечения можно контролировать определением уровня аскорбиновой кислоты в плазме. Нормальный ее уровень колеблется от 8 до 12 мг%; уровень ниже 8 мг% указывает на авитаминоз.

**Дефицит рибофлавина.** Возможность развития анемии вследствие дефицита рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>) показана на экспериментальных животных и на людях. Так, при искусственно созданном дефиците рибофлавина Wintrobe с сотрудниками (1944) нашли легкую нормоцитарную анемию у свиней, а Spector с соавторами (1943) — легкую микроцитарную гипохромную анемию у собак. После кровопусканий анемия у этих собак переходила в тяжелую форму и для ее ликвидации оказалось необходимым введение в пищу 15—30 микрограмм рибофлавина на 1 кг веса животных ежедневно. Fou и соавт. (1964) наблюдали понижение эритропоэза и анемию у лишенных рибофлавина обезьян. Уровень эритроцитов быстро восстанавливается после введения рибофлавина; введение внутрь преднизона также устраняло анемию. Lane и Alfrey (1965) вызвали у 8 добровольцев рибофлавинодефицитную анемию диетой, лишенной рибофлавина, и введением антагониста рибофлавина — галантофлавина. Анемия была нормохромной, нормоцитарной, с ретикулоцитопенией, эритроидной гипоплазией костного мозга, повышенным уровнем сывороточного железа и пониженной утилизацией введенного в плазму радиоактивного железа.

Кровь и костный мозг нормализовались после введения рибофлавина. Об анемии у людей, излечиваемой рибофлавином, сообщают также Fou и Kondi (1953).

У ребенка рибофлавинодефицитная анемия может развиваться, если мать получала недостаточное количество этого витамина во время беременности или кормления. Дефицит рибофлавина особенно редко встречается у детей, вскормленных коровьим молоком, содержащим втрое больше этого витамина, нежели женское молоко. Azzam (1966), отмечая сходство между рибофлавино- и протеинодефицитными анемиями, высказывает мнение относительно общности патогенеза обеих анемий, т. е. приходит к выводу, что рибофлавинодефицитная анемия может быть обусловлена сокращением выработки эритропоэтина. Однако для проверки концепции следовало бы провести измерения титров эритропоэтинов в плазме рибофлавинодефицитных пациентов до и после введения рибофлавина, а также выявить ответную реакцию кроветворной системы этих пациентов на введение экзогенного эритропоэтина.

**Витамин Е.** У обезьян и людей было установлено развитие анемии при дефиците витамина Е и резкое усиление эритропоэза и быстрая ликвидация анемии после введения этого витамина. Гемостимулирующая активность витамина Е позволяет высказать предположение, что он должен рассматриваться как гемопоэтический фактор, участвующий в процессе созревания клеток костного мозга. Однако вопросы о степени участия витамина Е в гемопоэзе и о механизме его гемопоэтического воздействия остаются до сих пор неясными.

Анемию у обезьян при дефиците витамина Е исследовали Dinning и Day (1957) и некоторые другие авторы. Эта анемия является нормоцитарной или слегка макроцитарной и характеризуется снижением длительности жизни эритроцитов, незначительным повышением количества ретикулоцитов, гранулоцитозом. В костном мозгу признаки неэффективного эритропоэза — эритроидная гиперплазия с большим содержанием гигантских многоядерных эритроидных клеток всех стадий развития с атипичным хроматином и нормальной цитоплазмой. Следовательно, патогенез Е-дефицитной анемии у обезьян определяется усиленным разрушением эритроцитов, связанным с сокращением длительности их жизни, при неэффективном эритропоэзе, неспособном компенсировать повышенный гемолиз. Введение витамина Е быстро увеличивало количество ретикулоцитов и нормализовало кровь и костный мозг.

Менее ярко выражена Е-дефицитная анемия у людей. Horwitt и соавторы (1963) смогли отметить у добровольцев, получавших длительное время пищу, лишенную витамина Е, некоторое снижение длительности жизни эритроцитов, но без заметной анемии. После введения витамина Е несколько возрастало количество ретикулоцитов.

Анемию, излечиваемую витамином Е, описали у детей, страдавших квашиоркором, Мајај с соавторами (1963). В костном мозгу отмечалась гиперплазия с признаками мегалобластического кроветворения различной степени у разных больных. В периферической крови наблюдались мишеневидные клетки, анизоцитоз и пойкилоцитоз при выраженном макроцитозе и наличии характерных полиморфнонуклеарных лейкоцитов и гигантских тромбоцитов. После введения витамина Е — резкий ретикулоцитоз, увеличение количества гемоглобина, нормализация костного мозга и периферической крови, за исключением появления микроцитоза и гипохромии, вызванных, по-видимому, дефицитом железа при квашиоркоре.

Таким образом, и у людей, и у обезьян возможны обусловленные дефицитом витамина Е анемические состояния, полностью излечиваемые введением этого витамина, что подтверждает определенную роль витамина Е в гемопоэзе.

**Дефицит витаминов А, В<sub>1</sub> и никотиновой кислоты.** Механизм влияния дефицита никотиновой кислоты и витаминов А и В<sub>1</sub> на кроветворение и уровень эритроцитов остается до настоящего времени далеко не ясными. Тем не менее описаны отдельные случаи анемий у людей, при которых наблюдался благоприятный эффект применения этих витаминов. Так, Bass, Caplan (1955) отмечают случай сравнительно тяжелой анемии с уровнем гемоглобина 6,7 г% у ребенка, в пище которого отсутствовал витамин А. Анемия была излечена после добавления в пищу этого витамина. Smith (1960) указывает, что недостаток витамина В<sub>1</sub> может вызвать анемию вследствие нарушения гликолиза в эритроцитах, связанного с нарушением процессов декарбоксиляции.

С. М. Рысс (1957) считает, что никотиновая кислота (ниацин) принимает участие в эритропоэзе. Это подтверждается описанным Wills случаем излечения большого анемией никотиновой кислотой и тем, что в эксперименте удается вызвать у свиней анемию при дефиците этого витамина (Cartwright с соавт., 1948, и др.). У людей наблюдается анемия, чаще макроцитарного гиперхромного типа, но иногда нормоцитарная и даже микроцитарная, в большинстве случаев пеллагры — заболевания, обусловленного в первую очередь дефицитом никотиновой кислоты. Однако эта анемия связана, вероятно, с дефицитом не никотиновой кислоты, а других факторов кроветворения. Анемия ликвидируется после излечения основного заболевания, в терапии которого основную роль играет введение никотиновой кислоты. При необходимости в процессе лечения применяются дробные переливания крови.

# ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

**Общая характеристика гипо- и апластических анемий.** Анемии, вызванные полным подавлением элементов гемопоэза в костном мозгу, называют апластическими. В соответствии с этим гипопластическим следует считать такое состояние, при котором количество элементов гемопоэза в той или иной степени понижено по сравнению с нормой. При гипоплазии костного мозга неизбежно развивается анемия, обусловленная тем, что кроветворная система не в состоянии обеспечить поступление в кровь эритроцитов в количестве, достаточном для компенсации даже нормального их разрушения. Из-за этого общее количество эритроцитов снижается до тех пор, пока интенсивность гемолиза не становится равной эритропоэзу и стабилизируется на уровне, как правило, значительно ниже нормального. Как было показано в главе II, при эритроцитарном равновесии количество эритроцитов равно произведению средней длительности их жизни на эритропоэз. Поэтому даже в случаях, не осложненных гемолитическим компонентом, количество эритроцитов снижается пропорционально уменьшению эритропоэза. При полной аплазии костного мозга уровень эритроцитов непрерывно падает и жизнь больного поддерживается только систематическими трансфузиями. Переливания крови могут оказаться необходимыми и при резкой гипоплазии, если количество эритроцитов недостаточно для обеспечения жизнедеятельности организма.

Гипопластические состояния характеризуются постепенным обеднением костного мозга вплоть до родоначальных элементов гемопоэза, что отличает их от анемий, при которых ослабление эритропоэза обусловлено дефицитом веществ, необходимых для образования или созревания эритроцитов, или же метаплазией при системных заболеваниях. Подобный характер гипопластических и апластических анемий подтверждается безрезультатностью терапии, направленной на введение в организм веществ, участвующих в эритропоэзе, как, например, железа, кобальта, меди, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты. Более того, при гипопластических состояниях отмечается даже повышенное содержание некоторых из этих веществ в плазме, а также увеличение титра эритропоэтинов.

Большинство видов гипо- и апластических состояний связано с глубоким нарушением не только эритропоэза, но и гранулоцито- и тромбоцитопоэза. Хотя к этой группе заболеваний относят обычно те нарушения кроветворения, при которых наиболее ярко выражено подавление эритропоэза, Е. А. Кост (1951), И. А. Кассирский (1957) и другие авторы справедливо подчеркивают, что апластическая анемия, или, как ее часто называют, панмиелофтиз, представляет собой явление одного порядка с агранулоцитозом и алейкией.

Апластические состояния являются наиболее тяжелыми и угрожающими жизни ребенка формами анемий. До недавнего времени они считались сравнительно редким заболеванием детского возраста, но количество случаев этих анемий у детей неуклонно возрастает во всем мире, что заставляет уделять им самое серьезное внимание.

У детей вследствие лабильности их системы крови часто наблюдаются отклонения гематологических показателей от нормы, которые могут быть вызваны инфекциями, неправильными условиями питания и быта и другими факторами. В связи с этим возникают известные трудности в диагностировании гипопластических анемий. Основное значение для постановки диагноза имеет количественное определение интенсивности эритропоэза, так как прогрессирующее его угнетение является важнейшим синдромом заболевания. Учитывая недопустимость применения в детской клинике наиболее распространенных методов определения эритропоэза путем введения в плазму радиоактивного железа, следует применять для этой цели метод, основанный на изучении созревания ретикулоцитов *in vitro* (см. главу II). Подавление эритропоэза может быть обнаружено и более простым способом — подсчетом количества ретикулоцитов, содержащихся в 1 мм<sup>3</sup> крови. Здесь уместно еще раз подчеркнуть, что необходимо определять именно абсолютное количество ретикулоцитов. Применяемый обычно подсчет относительного их числа на 1000 эритроцитов является в данном случае особенно недопустимым, так как почти пропорционально снижению числа ретикулоцитов уменьшается и количество эритроцитов, вследствие чего отношение этих величин может оставаться близким к нормальному даже при значительном падении эритропоэза.

После того как установлено стойкое снижение эритропоэза, остается задача дифференциации гипоплазии от других нарушений эритропоэза, т. е. от анемий, вызванных дефицитом или нарушением усвоения веществ, участвующих в процессе образования и созревания эритроцитов. Для этой цели большое значение имеет изучение пунктатов костного мозга, а также трепанобиопсия, позволяющая производить прижизненное гистологическое исследование костного мозга. При этом наглядно выявляется гипоплазия всех или части ветвей кроветворения. Следует лишь учитывать, что гипопластический процесс костного мозга развивается не на всех его участках одновременно; поэтому в сомнительных случаях приходится производить исследования повторно на различных участках.

Важным диагностическим признаком является отсутствие при гипопластических анемиях признаков усиленного гемолиза (Cazal, 1957). Однако эти анемии иногда усугубляются сокращением длительности жизни эритроцитов, особенно при возникновении геморрагического синдрома. Отсутствует увеличение селезенки, печени и лимфатических узлов. Анемия бывает обычно нормохромной и нормоцитарной, изредка слегка макроцитарной с умеренным анизоцитозом. Большое диагностическое значение имеют также данные анамнеза. Наконец, в ряде случаев гипоплазию костного мозга подтверждает безрезультатность обычной антианемической терапии.

Несмотря на то что современными методами исследования обеспечивается достаточно уверенная постановка диагноза, в некоторых редких случаях у больных с типичной картиной апластической анемии в дальнейшем обнаруживался лейкоз. Однако здесь, по-видимому, имеет место не ошибка в диагнозе, а возможность создания в организме больного тяжелой формой апластической анемии условий, благоприятных для

развития лейкоза (М. С. Дульцин, Н. С. Розанова и Ф. Э. Файнштейн, 1960; И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1962; А. Г. Пинус, 1966, и др.).

Этиология и патогенез гипопластических и апластических анемий остаются в большинстве случаев неясными, тем более что разные виды этих анемий представляют, по-видимому, различные заболевания. Известно, что одни из них являются врожденными, другие вызваны воздействием разных физических, химических или медикаментозных факторов. Во многих же случаях причины развития гипоплазии костного мозга неизвестны, причем возможно сочетание самых различных этиологических и патогенетических механизмов (Дамешек, 1966). Высказываются предположения о значении в развитии гипо- и апластических состояний аллергических, конституционально-наследственных и эндокринных факторов, причем в последние годы уделяется особое внимание роли тимуса, но до сих пор отсутствуют достаточно убедительные подтверждения этих гипотез.

Ф. Э. Файнштейном были проведены широко поставленные исследования различных элементов системы крови с целью выяснения патогенеза гипо- и апластических состояний. Рассмотрение вопросов иммунологии привело его к мнению о снижении иммунологической активности организма в большинстве случаев этих заболеваний, а следовательно, о незначительной роли антиэритроцитарных, антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител в развитии гипоплазии костного мозга. Тщательный анализ литературных данных и собственные исследования Ф. Э. Файнштейна с соавторами (1963), проведенные цитохимическими методами, показали, что при гипопластических состояниях имеются существенные нарушения метаболизма в клеточных элементах кроветворной системы. Проведенные ими автордиографические исследования с использованием меченого по  $C^{14}$  глицина указали на существенные изменения в обмене нуклеопротеидов в кроветворных клетках и на резкие нарушения процессов дифференциации и пролиферации элементов гемопоэза. Однако полученные данные еще недостаточны для суждения о значении этих нарушений в этиологии и патогенезе гипопластических и апластических состояний.

**Классификация.** Широко распространенное деление рассматриваемых в настоящей главе анемий на гипопластические и апластические в значительной мере условно, тем более что во многих случаях гипоплазия костного мозга переходит в конечном счете в состояние, близкое к его аплазии. В то же время существует множество переходных форм между этими состояниями, причем, как отмечают И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1962), А. Г. Пинус (1966) и другие авторы, в клинике трудно, а иногда и невозможно разграничить обратимую гипопластическую анемию от необратимой апластической.

Не удивительно поэтому, что разные авторы вкладывают различные понятия в эти термины. Так, Ф. Э. Файнштейн (1957) разграничивает апластические и гипопластические состояния в основном по тяжести поражения гемопоэза. И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1962) считают, что при апластических анемиях имеется количественное, а при гипопластических — качественное нарушение гемопоэза. Smith (1960) называет апластической анемией поражение всех трех ветвей кроветворения, а гипопластической анемией — подавление преимущественно красного ростка. Casal (1957) применяет только термин «апластические анемии», а А. Г. Пинус (1961) — «гипопластические анемии».

По-видимому, деление на гипопластические и апластические анемии недостаточно оправдано и более правильно применять лишь одно наименование — гипопластические анемии, — как это предлагает А. Г. Пинус (1966). Н. С. Розанова (1966) на основании глубоких патологоанатомических исследований также приходит к выводу, что гипопластическая и апластическая анемии являются фазами одного и того же заболевания. При этом следует подчеркнуть, что полная аплазия костного мозга встречается крайне редко и чаще приходится наблюдать его гипоплазию той или иной степени.

Разными авторами были предложены различные классификации гипопластических состояний, основанные на этиологических, морфофункциональных, органопатологических принципах. Все эти классификации являются далеко не безупречными, так как создание классификации затрудняется неясностью этиологии и патогенеза большинства видов гипопластических анемий.

Особенностью классификации гипопластических анемий детского возраста является целесообразность выделения специфичных для детей врожденных гипоплазий в отличие от приобретенных гипопластических состояний, которые могут встречаться в любом возрасте. С другой стороны, существенным является деление гипопластических состояний на формы, при которых в патологический процесс вовлекаются все три ветви кроветворения (панцитопении), и формы, при которых поражается преимущественно эритропоэз (эритробластопении). Наконец, следует различать приобретенные гипопластические анемии — вторичные, связанные с воздействием определенных вредных факторов: физических, химических, медикаментозных, и первичные — идиопатические, при которых не удается установить причины нарушения гемопоэза. Хотя идиопатические формы встречаются приблизительно в 50% случаев, доля их постепенно сокращается, так как все чаще удается выявлять этиологию заболевания или его врожденный характер.

Исходя из всех этих положений, можно наметить следующую классификацию гипопластических состояний у детей (Е. Н. Мосягина, 1966).

## **I. Врожденные гипопластические состояния.**

- 1. Врожденные панцитопении.**
- 2. Врожденные эритробластопении**

## **II. Приобретенные гипопластические состояния.**

- 1. Первичные — идиопатические приобретенные панцитопении.**
- 2. Вторичные панцитопении.**
- 3. Первичные приобретенные эритробластопении.**
- 4. Вторичные эритробластопении.**

В перечень гипопластических состояний не вошли гипопластические и апластические симптомокомплексы, обусловленные метастазами опухолей, лейкоэмическими процессами, миелофиброзом, остеопорозом, гиперспленизмом, так как эти анемии связаны непосредственно с вызывающими их заболеваниями и должны рассматриваться одновременно с этими заболеваниями.



## 2. ВРОЖДЕННЫЕ ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

**Врожденные панцитопении.** Несмотря на то что врожденные гипоплазии костного мозга встречаются сравнительно редко, они представляют особый интерес для детской клиники, так как являются специфическими заболеваниями детского возраста. Из них наиболее известным и подробно освещенным в литературе является так называемый синдром Фанкони, впервые отмеченный в 1911 г. Benjamin и детально описанный в 1927 г. Fanconi, наблюдавшим его у 3 братьев в возрасте 5, 6 и 7 лет.

Клинически синдром Фанкони характеризуется сочетанием постепенно усиливающегося угнетения эритропоэза, а также гранулопоэза и тромбопоэза с рядом врожденных пороков развития. Наблюдаются меланиновая коричневая пигментация кожи, аномалии скелета, карликовость, недоразвитие половых органов, микроцефалия, запоздалое развитие, косоглазие, гиперрефлексия, почечная и сердечная недостаточность. В большинстве случаев встречаются лишь некоторые из этих аномалий, чаще всего пигментация кожи и почти всегда пороки развития костной системы, проявляющиеся отсутствием или аномалиями костей предплечья, больших пальцев рук, деформациями позвоночника, значительными изменениями костей черепа.

Гематологические симптомы обнаруживаются обычно лишь после 4—5-летнего возраста, хотя описаны отдельные случаи более раннего выявления заболевания. Эти симптомы заключаются в тяжелой анемии, нормоцитарной или слегка макроцитарной, в лейкопении и тромбоцитопении. Длительность жизни эритроцитов остается нормальной. Общее количество ретикулоцитов значительно меньше нормы. В начальной стадии костный мозг обычно достаточно богат клеточными элементами, количество которых все более уменьшается по мере ее развития.

Семейный характер болезни Фанкони определяется многими описанными в литературе случаями ее появления у братьев и сестер, в том числе двоюродных, но не у родителей больных, что указывает на рецессивный характер наследования. Weicker, опубликовавший в 1959 г. результаты анализа 117 случаев анемии Фанкони, обнаружил во многих случаях то же заболевание или другие аномалии системы крови или пороки развития у родственников больных. По-видимому, возникновение синдрома Фанкони обусловлено взаимодействием внешних и генетических факторов в период внутриутробной жизни. Сравнительная редкость этого синдрома объясняется, по мнению Smith (1953), малой вероятностью выживания плода со столь значительными пороками развития.

Этиология семейной гипопластической анемии Фанкони остается до настоящего времени неясной. В работах последних лет отмечаются известные врожденные аномалии эритроцитов при этом заболевании. Shahidi, Gerald и Diamond (1962) обнаружили повышенное содержание щелочноустойчивого гемоглобина; они рассматривают это как раннюю биохимическую аномалию, предшествующую развитию панцитопении. Higashi, Koseki и Higushi (1953) отметили у больного анемией Фанкони уменьшение пероксидазы в ядрах нормобластов костного мозга. В Институте педиатрии АМН СССР Ф. Б. Репиной (1965) был установлен у 6 обследованных ею детей, страдавших врожденной или приобретенной гипопластической анемией, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а А. С. Сапунова (1966) обнаружила некоторое понижение активности щелочной фосфатазы и содержания фосфолипидов и полисахаридов у 5 наблюдавшихся ею детей с врожденной гипопластической анемией.

Таким образом, при семейных гипопластических состояниях имеются врожденные дефекты клеток костного мозга, которые несомненно играют существенную роль в развитии гипоплазии.

Наряду с синдромом Фанкони встречается подобное же гипопластическое состояние, но без иных врожденных аномалий. Эту форму описали впервые Estren и Dameshek в 1947 г. в двух семьях. В одной семье гипоплазия костного мозга была обнаружена у 3 из 6 детей, а в другой — у 5 из 16 детей. В дальнейшем отмечены и другие подобные случаи. Патогенез анемии Эстрена — Дамешека остается неясным. В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович (1967) полагают, что она является абортивной формой анемии Фанкони, отличающейся тем, что врожденный дефект касается избирательно лишь кроветворной системы.

Лечение семейных гипопластических состояний малоэффективно: не приводит к излечению ни применение АКТГ, кортизона и других гормональных препаратов, ни введение железа, витамина В<sub>12</sub> и других антианемических средств. Комбинированная терапия кортикостероидами и тестостероном, дающая положительные результаты в случаях приобретенных гипопластических состояний, значительно менее эффективна при врожденных формах, не дает стойкого улучшения и удаление селезенки, хотя Estren и Dameshek (1947) отмечают выздоровление одного из их больных детей после спленэктомии, которую они рекомендуют в случаях наличия в костном мозгу некоторого количества мегакариоцитов и сохранения хотя бы небольшой активности красного роста. Единственным способом поддержания жизни больных детей является систематическое переливание крови и применение антибиотиков во избежание инфекционных осложнений.

Болезнь протекает хронически при постепенном нарастании анемии, геморрагического диатеза и уменьшении сопротивляемости организма в связи с гранулоцитопенией. Дети погибают чаще всего от кровоизлияний и инфекций. Продолжительность болезни не превышает обычно 2 лет, но наблюдаются случаи и более длительного течения.

В качестве примера анемии Фанкони приводим историю болезни ребенка, с которым автору пришлось познакомиться в Тбилисском институте гематологии и переливания крови.

Дали Д., 7 лет, 7/III 1966 г. в 3-й раз за последние 2 года поступила в Институт гематологии Грузинской ССР. Болезнь началась в раннем детстве, проявляясь в слабости, быстрой утомляемости, вялости, потере аппетита, кровоизлияниях в кожу и носовых кровотечениях. При поступлении кожа и слизистые оболочки бледны, кровоизлияния на коже. В легких изменений нет. В сердце систолический шум. Печень и селезенка не прощупываются. На обеих руках — врожденный дефект первых пальцев — они прикрепляются к ладони только тонким кожным лоскутом (рис. 15). Со стороны крови отмечается панцитопения со снижением количества эритроцитов до 1 500 000, лейкоцитов до 2000, тромбоцитов — до единичных в препарате, ретикулоциты 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> или 7500 в 1 мм<sup>3</sup> (при норме около 40 000). Отмечается анизоцитоз и пойкилоцитоз, обнаруживаются тельца Жоли и базофильная пунктация. Костный мозг весьма беден клеточными элементами, других патологических изменений в нем не наблюдается.

Ребенок от третьей нормальной беременности и вторых родов. Вторая беременность закончилась самопроизвольным абортom. Родители практически здоровы. Старшая сестра также страдает гипопластической панцитопенией, но без физических уродств.

Девочку многократно лечили в разных стационарах. Проводилось лечение гемотрансфузиями, преднизолоном, фолиевой кислотой, витаминами В-комплекса и другими витаминами, применялась общеукрепляющая терапия. Лечение давало лишь кратковременное улучшение и при каждой последующей госпитализации эффективность его уменьшалась. При последнем поступлении в клинику резко усилились кровотечения из носа и развился синдром Кушинга. Диагноз: врожденная гипопластическая панцитопения — анемия Фанкони.

**Врожденные эритробластопении.** Врожденную чисто эритроцитарную (парциальную) анемию, обусловленную избирательной гипоплазией красного ростка костного мозга, описали впервые в 1936 г. Josephs и в 1938 г. Diamond и Blackfan. Она возникает в самом раннем детстве, преимущественно у грудных детей. Основная отличительная черта этой формы гипоплазии, так называемой чисто эритроцитарной гипопластической анемии, или анемии Даймонда — Блэкфана, заключается в том,



Рис. 15. Девочка Дали Д., больная анемией Фанкоци, с врожденным дефектом больших пальцев рук.

что угнетен только эритропоэз, а грануло- и тромбоцитопоэз остаются нормальными. Поэтому не наблюдается ни кровоточивости, ни повышенной подверженности инфекциям, и единственным симптомом заболевания является тяжелая анемия, которая имеет нормохромный и нормоцитарный характер. Уровень эритроцитов непрерывно падает, если не поддерживать его систематическими переливаниями крови или эритроцитарной массы. Ретикулоциты либо совсем отсутствуют, либо встречаются в небольшом количестве. Из-за проводимых в течение длительного периода трансфузий повышается уровень железа в плазме при полном использовании железосвязывающей способности сыворотки. Длительность жизни эритроцитов нормальна.

Костный мозг детей, страдающих анемией Даймонда — Блэкфана, насыщен лимфоцитами, гранулоцитами и мегакариоцитами при почти полном отсутствии элементов красного ростка. Встречаются мелкие, напоминающие лимфоциты клеточные элементы с никтотическим ядром и узким ободком базофильной цитоплазмы, называемые гематогениями (Smith, 1953), которые, возможно, являются родоначальниками эритробластов.

Анемия при болезни Даймонда — Блэкфана развивается постепенно, причем вначале основным внешним симптомом ее является лишь бледность

кожных покровов. Несколько позднее отмечается раздражительность, апатия, потеря аппетита. Не наблюдается ни желтухи, ни признаков кровоточивости. У некоторых детей обращают внимание на особенности внешности — светлые волосы, курносость, широко расставленные глаза, утолщение верхней губы (Cathie, 1950).

Печень и селезенка в начале заболевания нормальны и лишь в дальнейшем, под влиянием гемосидероза, вызванного многочисленными трансфузиями, могут несколько увеличиться. В редких случаях развития спленомегалии может несколько сократиться продолжительность жизни эритроцитов. Длительное применение трансфузий, необходимых для поддержания жизнедеятельности организма больного ребенка, приводит к гемосидерозу, а временами — к гемохроматозу и как следствие — к развитию патологических сердечных явлений, темной окраске кожи и другим осложнениям.

Диагноз врожденной эритробластопении Даймонда — Блэкфана ставится еще в самом раннем детстве, когда проявляются первые симптомы этого заболевания. Как и при гипопластических состояниях, здесь в первую очередь имеет значение понижение эритропоэза, которое проще всего можно обнаружить путем определения количества ретикулоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови. Характерным является значительно большее время пребывания в крови больного трансфузированных эритроцитов, чем в случаях анемий, обусловленных усиленным разрушением эритроцитов. От этих анемий начальные стадии врожденной эритробластопении отличаются также отсутствием спленомегалии, желтухи и морфологических ненормальностей эритроцитов. Важным диагностическим признаком является наблюдаемая, как правило, бедность костного мозга эритроидными элементами и большое миелоидно-эритроидное отношение.

Этиология врожденной чисто эритроцитарной гипопластической анемии Даймонда — Блэкфана остается до настоящего времени неясной. Исключительно раннее ее проявление у грудных детей дает основание полагать, что здесь, как и при семейных панцитопениях, имеет значение взаимодействие генетических и внешних факторов в первые периоды внутриутробной жизни. Altman и Miller (1953) и некоторые другие авторы считают, что анемия связана с нарушениями в использовании триптофана, но эта гипотеза не подтверждается другими исследованиями. Так, М. Г. Градова и Н. И. Шокина (1963) не обнаружили закономерных изменений триптофана у детей, страдавших гипопластическими анемиями.

Основным лечебным мероприятием при анемии Даймонда — Блэкфана остается до сих пор систематическое переливание крови или, лучше, эритроцитарной массы. Diamond, Allen и Magill (1961), проведшие детальный анализ 30 случаев этого заболевания, отмечают, что наряду с 18 детьми, у которых применявшаяся терапия не дала положительных результатов, у 6 детей имелись спонтанные ремиссии, наступившие в сроки от 8 месяцев до 13 лет после начала болезни. Это указывает на необходимость постоянных поддерживающих трансфузий в надежде на спонтанную ремиссию, которая особенно вероятна в случаях, когда удастся довести больного до половой зрелости. Однако систематические переливания крови следует начинать после падения уровня гемоглобина до 7—8 мг% и поддерживать его лишь в этих пределах, чтобы замедлить развитие гемосидероза. Кроме того, следует учесть, что злоупотребление трансфузиями, повышая количество гемоглобина в организме, может несколько снизить гипоксическую стимуляцию и без того низкого эритропоэза.

В последнее время Allen и Diamond (1961), Smith (1960) и другие как зарубежные, так и отечественные авторы сообщают об успешном использовании кортикостероидов для лечения чисто эритроцитарных врожденных анемий, причем эта терапия оказалась тем эффективнее, чем раньше начиналось ее применение. В начале лечения вводят преднизолон в дозах порядка 20 мг в сутки для детей моложе 2 лет и до 60 мг в сутки для детей старшего возраста. Эти дозы распределяются равномерно на 3—4 приема в сутки. При благоприятном эффекте в отношении усиления эритропоэза, который может наступить через 3—4 недели, прием преднизолона снижают до минимальных поддерживающих доз. При отсутствии в течение этого периода улучшения переходят к внутримышечному или подкожному введению АКТГ в дозах 15—40 ед. в сутки, в зависимости от возраста ребенка. Результаты подобного лечения бывают различными, но все же в некоторых случаях оно позволяет улучшить состояние ребенка и сократить частоту переливаний крови, что весьма существенно с точки зрения предотвращения иммунологических осложнений и развития гемосидероза. Allen и Diamond считают кортикостероидную терапию, начатую позднее 3 лет после выявления заболевания, безрезультатной, в то время как применение ее не позднее чем через 3 месяца после начала болезни дает положительный эффект. Однако опыт нашего института (Института педиатрии АМН СССР), не опровергая возможность благоприятного влияния кортикостероидов, не позволяет все же прийти к столь четким оптимистическим выводам.

При неэффективности консервативного лечения должен быть поставлен вопрос о脾эктомии. Она особенно целесообразна, если имеются признаки сопутствующего гипоплазии усиления гемолиза, характеризующегося резким повышением потребности в переливаниях крови. В некоторых сравнительно редких случаях脾эктомия дает положительные результаты в отношении усиления эритропоэза и уменьшения необходимой для поддержания жизнедеятельности ребенка частоты трансфузий. При этом не исключается продолжение стероидной терапии, которая иногда становится более эффективной после脾эктомии.

Хотя к脾эктомии прибегают обычно после выявившейся безрезультатности консервативного лечения, имеются указания на то, что она оказывается более действенной у больных, состояние которых улучшилось под влиянием кортикостероидов, и у больных с сохранившимися хотя бы в незначительном количестве эритроидными элементами в костном мозгу (Loeb, Moore и Dubach, 1953). В качестве примера чисто-эритроцитарной врожденной гипоплазии рассмотрим следующую историю болезни.

Светлана С., 8 лет, поступила в Институт педиатрии АМН СССР 8/IV 1963 г. Родилась от второй беременности, доношенной. Мать здорова, отец перенес туберкулезный спондилит. Сестра 10 лет и брат 3 лет здоровы; болела корью, ветряной оспой, скарлатиной.

Больна с 1<sup>1/2</sup> месяцев, когда впервые были выявлены низкие цифры гемоглобина. Находилась в больницах почти все 8 лет, выписываясь домой только на короткие промежутки времени. Обычная антианемическая и общеукрепляющая терапия (камполон, антианемин, железо, витамин В<sub>12</sub>, поливитамины, питание и режим) эффекта не имела.

Лечение кортикостероидными гормонами, начатое с декабря 1957 г., также было малоэффективным. Гемоглобин поднимался и держался на удовлетворительном уровне только при переливании эритроцитарной массы не реже одного раза в 10 дней: при удлинении интервала до 20—30 дней анемия резко усиливалась, причем носила нормо- и гиперхромный характер. В 1961—1962 гг. стало отмечаться и некоторое снижение числа лейкоцитов.

До 1960 г. заболевание трактовали как врожденную гемолитическую анемию, после детального клинического исследования в 1960 г. диагноз был изменен на парциаль-

ную — эритроцитарную форму врожденной гипопластической анемии. С этим диагнозом девочка и поступила в Институт педиатрии АМН СССР.

При поступлении состояние тяжелое: девочка вялая, пониженного питания, кожные покровы и слизистые оболочки бледны с восковидным оттенком, тургор кожи снижен. При клиническом исследовании выявлено небольшое увеличение селезенки (плотная, у края реберной дуги) и заметное увеличение печени. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы изменений не было.

Анализ крови при поступлении: Нв 1,7 г % ед., эр. 660 000, л. 1850, лимф. 42%, моп. 6%, п. 4%, с. 40%, м. 3%, э. 4%, б. 1%; РОЭ 75 мм в час, тромбоциты 308 000, ретикулоциты единичные, время кровотечения 2 мин. 20 сек., свертываемость 1 мин. 50 сек.—2 мин. 30 сек. Осмотическая резистентность эритроцитов 0,46—0,28. Сферический индекс 3,4.

В миелограмме от 12/IV 1963 г. на фоне выраженного обеднения костного мозга отмечается резкая редукция красного ростка (7%) и некоторое увеличение числа ретикулярных клеток и лимфоцитов. Количество билирубина в сыворотке крови (по ван ден Бергу) 0,25 мг%.

Отсутствие увеличения билирубина в крови, ретикулоцитоза, микросфероцитоза, нормальная осмотическая резистентность эритроцитов, исследованные в динамике, позволили окончательно исключить диагноз врожденной гемолитической анемии. На основании анамнестических, клинических и лабораторных данных был подтвержден диагноз врожденной гипопластической анемии. Увеличение печени и селезенки не противоречит этому диагнозу и может быть объяснено многократными повторными переливаниями на протяжении всей жизни ребенка.

В результате массивной комплексной консервативной терапии: переливания эритроцитарной массы (всего 700 мл), применения преднизолона (всего 2140 мг), дельтафлюорена (всего 81 мг), витаминов С, В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub>, поливитаминов, глюконата кальция, рутина за 4 месяца пребывания в Институте педиатрии удалось повысить содержание гемоглобина в периферической крови ребенка с 10 до 56 единиц. Девочка прибавила в весе, улучшились показатели крови и костного мозга. Однако недостаточно стойкий эффект от консервативной терапии заставил прибегнуть к спленэктомии. Спленэктомия была произведена 24/VII 1963 г. Послеоперационное течение гладкое. Выписана с улучшением.

Результаты гистологического исследования удаленной селезенки следующие: размер селезенки 12 × 7,5 × 5 см, плотная, плохо фиксирована. Пульпа на разрезе светлая, коричневато-красная. Капсулы и трабекулы обычного вида, под капсулой местами видны небольшие кровоизлияния. Фолликулы большей частью средней величины, состоят из лимфоидных клеток. На отдельных участках фолликулы редуцированы. Синусы широкие, на одних участках заполнены эритроцитами, на других — пусты или содержат лимфоциты, гистиоциты, ретикулярные клетки, эозинофилы. В ретикулярных клетках пульпы, особенно в эндотелии синусов, много желто-бурого пигмента, дающего положительную реакцию на берлинскую лазурь (гемосидерин).

**Негемолитическая анемия новорожденных.** Особой формой врожденных эритробластопений является негемолитическая анемия новорожденных (Smith, 1953; Chown, 1937). Эта нормоцитарная и нормохромная анемия проявляется в первые недели жизни ребенка. На гипоплазию красного ростка костного мозга указывает пониженное количество ретикулоцитов и отсутствие симптомов усиленного распада эритроцитов — желтухи, увеличения селезенки или печени, реакция Кумбса отрицательная. Не наблюдается также признаков ни постнатальных, ни эмбриональных геморрагий. От так называемой физиологической анемии новорожденных рассматриваемая анемия отличается более резко выраженным снижением уровня эритроцитов. Ее можно рассматривать как углубление арегенеративной фазы развития кроветворной системы новорожденного, вызванное нарушением регуляторного механизма, возникшим еще в период эмбрионального существования.

Негемолитическая анемия новорожденных, вызванная гипоплазией красного ростка костного мозга, встречается редко и, как правило, не представляет серьезной опасности для жизни ребенка, так как ремиссия наступает чаще всего спонтанно или после небольшого числа переливаний крови.

### 3. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

**Приобретенные эритробластопении.** В 1949 г. Gasser привел подробное описание 10 случаев кратковременной резкой аплазии эритробластов у детей, носящей доброкачественный характер. Эта аплазия, названная им «острая эритробластопения», связана в большинстве случаев с аллергической реакцией конституционально предрасположенного ребенка на некоторые медикаменты или токсины, а иногда на инфекцию или другие факторы. Как указывает Gasser (1951, 1957), у детей с острой эритробластопенией и у членов их семей наблюдаются те или иные аллергические проявления и отклонения в системе крови, как, например, тенденция к эозинофилии, эритробластические реакции, анемии.

При острой эритробластопении периферическая кровь характеризуется отсутствием ретикулоцитов, а костный мозг — отсутствием эритроидных клеток всех стадий созревания при нормальном грануло- и тромбопоэзе. Особенностью костного мозга является наличие единичных гигантских эритробластов диаметром 20—60 мк, объясняемое Weicker (1954) прекращением их деления. Длительность острого эритробластопенического криза невелика — от 6 до 10 суток, после которых эритропоэтическая активность костного мозга восстанавливается полностью.

Так как период эритробластопении весьма мал по сравнению с нормальной продолжительностью жизни эритроцитов, она не приводит при отсутствии усиленного гемолиза к заметной анемизации и поэтому в большинстве случаев остается нераспознанной. Однако, возникая у ребенка с гемолитической анемией, при которой длительность жизни эритроцитов падает иногда до 10 суток и менее, острая эритробластопения может привести к резкой, угрожающей жизни ребенка анемии. Подобные апластические кризы при врожденной сфероцитарной анемии описал в 1948 г. Owren, а позднее Battle (1952), McElfresh (1962) и др. Хотя все они считают аплазию эритробластов основной причиной резкого обострения анемии, по нашим наблюдениям, во многих случаях имеют место кризы с усилением гемолиза при повышенном эритропоэзе. По-видимому, при врожденной сфероцитарной анемии у детей встречаются как апластические, так и гемолитические кризы.

Апластические кризы при сфероцитарной анемии проявляются особенно ярко вследствие того, что при гемолитических анемиях значительно повышен эритропоэз, который резко снижается в период криза, а затем быстро восстанавливается. Тем не менее во время криза может возникнуть опасность для жизни ребенка, для предотвращения которой приходится прибегать к переливанию крови.

Кризы, обусловленные гипоплазией красного ростка костного мозга, возможны не только при сфероцитарной, но и при аутоиммунной гемолитической анемии, которая, однако, значительно реже наблюдается у детей.

В развитии аплазии могут играть роль антиэритроцитарные аутоантитела, воздействующие не только на эритроциты в периферической крови, но и на клетки красного ростка костного мозга. Возможность возникновения аплазии костного мозга под влиянием иммунологических факторов подтвердили в эксперименте (Kumar и Saraya, 1962) и в клинике (Н. И. Сябаева, 1967). Исследования Ф. Э. Файнштейна (1965) показали, что при парциальных формах гипопластических состояний наблюдаются известные иммуногематологические сдвиги, но антиэритроцитарные аутоантитела встречаются крайне редко. Это подтверждается и нашими

наблюдениями: из 30 детей, страдавших различными формами гипопластической анемии, у которых ставились тесты Кумбса, положительный результат этих тестов был получен лишь у одного ребенка. Проведенные нами исследования фагоцитарной активности и комплементарной энергии у некоторых из этих детей показали общее снижение иммунологической реактивности при гипопластических состояниях. Этот вывод соответствует данным, полученным Ф. Э. Файнштейном и И. Л. Чертковым (1962) на основании изучения активности пропердиновой системой у взрослых, больных гипопластической анемией.

Другим видом приобретенной гипоплазии является встречающаяся у детей эритробластопения при почечной недостаточности, которая будет рассмотрена в главе XI.

**Клиническая картина приобретенных панцитопений.** В отличие от эритробластопений приобретенные панцитопении характеризуются сочетанием анемии с лейкопенией и тромбоцитопенией. Формы и проявления приобретенных панцитопений разнообразны, причем наблюдаются значительные различия клинических и гематологических показателей в зависимости от стадии заболевания. Встречаются как тотальные панцитопении, так и формы с особо тяжелым нарушением одной из ветвей кроветворения и несколько более легким — других ветвей.

Приобретенную панцитопению описал впервые Erlisch в 1888 г. у молодой женщины, у которой почти полностью отсутствовал активный костный мозг. Это заболевание было названо им апластической анемией; несмотря на неточность подобного наименования болезни, оно получило повсеместное распространение.

В приведенной выше классификации различаются по этиологии идиопатические — первичные приобретенные панцитопении и вторичные, вызванные воздействием определенных физических, химических, медикаментозных и других факторов. Однако основные симптомы, клиническая картина и терапия этих двух видов панцитопении почти не отличаются друг от друга, за исключением того, что вторичные формы в несколько большей степени поддаются лечению, конечно, после устранения вызывающих их причин. Поэтому мы будем рассматривать первичные и вторичные приобретенные панцитопении совместно, отмечая лишь в случае необходимости особенности каждой из этих форм.

Основной характерной чертой приобретенной панцитопении является постепенное обеднение костного мозга клеточными элементами. В первых стадиях заболевания в отдельных пунктатах костного мозга может обнаруживаться нормальное количество клеток, но с заметным сдвигом влево как красного, так и белого ростка. Частично это объясняется тем, что гипоплазия развивается не одновременно в различных участках костного мозга и в последнюю очередь охватывает плоские кости. По мере развития болезни наступает все более выраженная гипоплазия с относительно повышенным количеством лимфоцитов и ретикулярных клеток (рис. 16). В ряде случаев обнаруживаются плазмоциты. Анемия имеет нормоцитарный и нормохромный характер, хотя встречаются и отдельные макроциты. Анизозитоз и пойкилоцитоз не выражены. Количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  колеблется обычно между 1 и 3 млн., количество лейкоцитов — от 1500 до 4000, а количество тромбоцитов может упасть до 50 000 и менее в  $1 \text{ мм}^3$ . Количество ретикулоцитов, естественно, резко снижено, вплоть до единичных. Из-за частых трансфузий повышается уровень железа в плазме.

Течение заболевания у детей бывает острым и подострым, но чаще хроническим. Симптомы болезни развиваются обычно постепенно. Вначале



они малозаметны, отмечается лишь общая слабость и бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Ранними признаками являются уменьшение количества эритроцитов, в особенности ретикулоцитов, и кожные геморрагии. Патологические симптомы постепенно нарастают по мере развития анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Усиливается слабость, ухудшается аппетит, появляется одышка. Печень, селезенка и лимфатические узлы не увеличиваются.

Велико значение геморрагического синдрома, который имеет в значительной мере тромбоцитопенический характер — наблюдаются петехии и экхимозы, кровоточивость слизистых оболочек носа, десен, пищеварительного тракта. Проведенные Ф. Э. Файнштейном (1965) и К. Н. Климовой с соавторами (1966) и многими другими авторами исследования свертывающей системы крови при гипопластических состояниях показали, что геморрагический синдром может проявляться в различных периоды заболевания, но максимально выражен у больных в терминальном периоде. Отмечено увеличение времени кровотечения по Дукке, возрастание времени свертывания крови по Бюркеру и по Моравицу, а также повышение фибринолитической активности и увеличение времени толерантности к гепарину. Установлена большая роль нарушения проницаемости стенок сосудов в развитии геморрагического диатеза. Сопоставление данных тромбопластинообразования и тромбопластической активности с количеством тромбоцитов дает указания о неполноценности последних. Это подтверждается обнаруженными под электронным микроскопом изменениями кровяных пластинок.

Прогноз приобретенной панцитопении в огромном большинстве случаев неблагоприятный. Причиной смерти детей являются прежде всего кровоизлияния в мозг или желудочно-кишечный тракт, а затем — анемия, сепсис, инфекции, которые плохо поддаются лечению антибиотиками. Острые формы длятся всего несколько месяцев или даже недель; при хронических формах длительность жизни после установления диагноза, как правило, не превышает 5 лет. Более половины детей умирает в течение первого года болезни. Несколько благоприятнее прогноз при вторичных формах, при которых после устранения причин, вызвавших развитие гипоплазии, возможны случаи длительного — до 15 лет — течения и даже выздоровления.

**Патоморфология.** Вопросы патоморфологии гипопластических состояний оставались до последнего времени мало изученными. Лишь недавно эти вопросы были детально исследованы Н. С. Розановой (1966) и В. М. Ворониным с соавторами (1968) в Институте гематологии и переливания крови у взрослых и в Институте педиатрии АМН СССР И. С. Дергачевым и И. Н. Потаповой у детей (1967). Приводим в самом кратком виде лишь некоторые наиболее существенные данные исследований, проведенных на 16 трупах детей в возрасте от 5 до 14 лет, погибших от гипопластической анемии.

Наиболее характерна гипоплазия и аплазия костного мозга, резко выраженная в трубчатых костях и в меньшей степени в ребрах, позвоночнике, костях таза и грудины. Костный мозг почти заполнен при аплазии жировой тканью, которая значительно превалирует над кроветворной даже при гипоплазии. В кроветворной ткани содержится очень мало родоначальных форм, созревающих и зрелых элементов миелоидного и эритроидного ряда; она содержит главным образом лимфо-ретикулярные клетки. Слабо представлено и экстрамедуллярное кроветворение небольшим количеством гемопоэтических клеток в разных органах.

Селезенка, печень и лимфатические узлы всех систем гипоплазированы.

Анемия подтверждается на вскрытии малокровием различных органов: головного мозга, печени, пищеварительного тракта. Геморрагический синдром проявлялся кровоизлияниями в слизистые и серозные оболочки, вещество мозга, мышцы, лимфатические узлы, костный мозг, носовыми, желудочно-кишечными и маточными кровотечениями, возникновением гематом в органах и оболочках головного и спинного мозга. Кровоизлияния сопровождались нередко выпадением гемосидерина.

Головной мозг по весу меньше нормы, с большим количеством кровоизлияний в сером и белом веществе. Отмечаются некротические явления и очаги разрежения мозгового вещества. В печени, которая также по весу меньше нормы, имеют место различные некротические и атрофические изменения и отложения гемосидерина. Язвенно-некротические изменения обнаружены и в пищеварительном тракте: деснах, языке, миндалинах, пищеводе, кишечнике.

Сердце, как правило, увеличено за счет гипертрофии стенки левого желудочка. Строма миокарда разрыхлена, отечна, с мелкими скоплениями лимфоидных и эритробластических клеток. Наблюдаются участки ожирения и дистрофические изменения миокарда. В легких — серозно-десквамативная, серозно-фибринозная или геморрагическая пневмония. В стенках бронхов слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Плевриты характеризуются серозным или серозно-геморрагическим выпотом.

Важно отметить, что в половине случаев обнаруживаются септический процесс и бактериальные эмболы в легких, почках, селезенке, лимфатических узлах и других органах.

Состояние желез внутренней секреции определяется не столько основным заболеванием, сколько влиянием гормональной терапии и наличием осложнений.

Таким образом, патоморфологические исследования полностью подтверждают наличие тяжелых, несовместимых с жизнью поражений почти всех органов и систем при гипопластических состояниях, особенно нарушений в гемопоэтической системе, характеризующихся почти полным отсутствием родоначальных форм и малым содержанием кроветворной ткани в костном мозгу, массивными кровоизлияниями в веществе мозга. Кровоизлияния сопровождались нередко выпадением гемосидерина.

**Этиология вторичных приобретенных панцитопений.** В последние годы значение приобретенных гипопластических состояний для детской гематологической клиники все увеличивается. Появляются новые медикаментозные препараты, влияние которых на крайне лабильную систему крови ребенка не может быть заранее предусмотрено. Все большее количество продуктов химии проникает в быт, повышается общий фон радиации, расширяется использование радиоактивных изотопов с диагностической и терапевтической целью, учащается работа на вредных производствах. Все это значительно увеличивает вероятность вредного воздействия на кроветворную систему родителей и ребенка и требует тщательного изучения каждого случая гипоплазии костного мозга и разработки возможно более действенных и широких профилактических мероприятий.

Вредные факторы, способные вызывать нарушения функций кроветворной системы, можно подразделить на две группы: факторы, которые приводят к гипоплазии костного мозга у любых достаточно длительно подвергающихся их воздействию детей, и факторы, способные вызвать гипоплазию лишь при наличии у ребенка соответствующей повышенной, аллергической чувствительности. К первой группе относятся

все виды радиоактивных излучений, некоторые токсические вещества (например, бензол), цитостатические и антиметаболические лекарственные препараты (6-меркаптопурин, милеран, антагонисты фолиевой кислоты и др.). Ко второй группе — многие лекарственные вещества, ряд химических бытовых веществ и некоторые бактериальные и вирусные инфекции.

Особенно велика роль лечебных препаратов в развитии гипоплазии у детей. Задачи профилактики значительно осложняются тем, что многие из этих препаратов, необходимых при ряде заболеваний, вызывают нарушения в системе крови лишь у ничтожной доли принимающих их детей. Поэтому нельзя требовать изъятия всех подозреваемых во вредном воздействии на кроветворение лекарств, но применение их во всяком случае должно быть ограничено случаями настоятельной необходимости и проводиться под строгим гематологическим контролем. В большинстве случаев начальные стадии гипопластических состояний, вызванных каким-либо вредным фактором, обратимы при своевременном устранении воздействия этих факторов. При ограниченной анемии и лейкопении еще возможна ремиссия, в то время как случаи, когда развилась полная панцитопения, заканчиваются летально. Вследствие большой длительности жизни эритроцитов по сравнению с продолжительностью существования лейкоцитов и тромбоцитов анемия часто проявляется слишком поздно, хотя эритропоэз может быть угнетен значительно раньше. Поэтому следует тщательно следить за эритропоэзом у детей, которым вводится значительное количество лекарственных препаратов, особенно в случаях, если у них уже имелись какие-либо аллергические проявления. Среди лекарств, влияющих на кроветворную систему детей, основное значение имеют сульфаниламиды, органические соединения мышьяка, противогистаминные препараты, некоторые антибиотики. В последнее десятилетие в литературе подчеркивается большое количество случаев гипоплазии костного мозга у детей в связи с приемом левометицина (хлорамфеникола) (Dameshek, 1960), являющегося активным антибиотиком. Вредное влияние на кроветворение оказывают и такие распространенные антибиотики, как пенициллин, стрептомицин и тетрацилин.

Такое же воздействие, как и медикаменты, могут оказать на аллергически предрасположенных детей многие встречающиеся в домашнем быту вещества, как, например, краски, лаки, дезинсектиды, в частности ДДТ, средства для чистки, косметические препараты. От соприкосновения со всеми этими веществами дети должны тщательно оберегаться. Известную роль в гипоплазии костного мозга играют различные инфекции. Однако инфекция является обычно причиной приема ребенком разных медикаментов, вследствие чего трудно установить действительный источник гипоплазии. Тем не менее следует признать, что некоторые тяжелые инфекции могут привести к гипопластической анемии.

Как уже было сказано выше, при врожденных гипопластических состояниях наблюдаются различные аномалии эритроцитов. Подобные же аномалии отмечались и в случаях приобретенных гипоплазий костного мозга. Поэтому вполне можно согласиться с мнением Clement (1962) и других авторов, что у детей, страдающих различными формами гипоплазии костного мозга, имеются определенные врожденные или приобретенные биохимические дефекты, по-видимому, на уровне энзимов. Это положение аналогично условиям возникновения приобретенной гемолитической анемии в связи с приемом некоторых медикаментов или пищевых продуктов или воздействием химических агентов у лиц с дефицитом глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. Многими авторами отмечалось также снижение содержания нуклеиновых кислот и гликогена в элементах костного мозга и периферической крови при гипопластических состояниях.

**Лечение приобретенных панцитопений.** Лечение должно начинаться с устранения причин возникновения болезни. Хотя далеко не всегда удается установить эти причины, необходимо подвергнуть самому тщательному анализу предшествующие заболевания ребенка и применявшиеся лечебные препараты, а также возможность соприкосновения с химическими веществами. Необходимо ознакомиться с характером работы родителей и встречающихся с детьми лиц. Во всех случаях должны быть по возможности устранены все лекарства. Ребенка следует оберегать от случайных травм, но в то же время должны быть обеспечены нормальные условия его интеллектуального и физического развития.

До последнего времени лечение детей с приобретенными гипопластическими состояниями сводилось к поддерживающим переливаниям крови, эритроцитной и тромбоцитной массы. Применялись также некоторые гормональные препараты, которые приносят известную пользу в случаях гипоплазии с одновременным сокращением длительности жизни эритроцитов, не оказывая, однако, решающего влияния на общее течение болезни. Так, Wolff (1957) указывает, что из 51 его пациента, получавшего АКГГ, не выжил ни один, а из 81 ребенка, получавшего кортизон, остался в живых только один. Применение кортикостероидов целесообразно, по-видимому, перед трансплантацией костного мозга, для подавления иммунобластической реактивности.

О стойких положительных результатах лечения гипопластических состояний у детей сообщили впервые в 1959 г. Shahidi и Diamond, применявшие мужской половой гормон тестостерон в сочетании с кортикостероидами. Они сообщили о благоприятных результатах у 26 из 34 леченных ими детей с приобретенной гипоплазией костного мозга. Это, несомненно, является выдающимся успехом. Хотя тестостерон не представляет собой специфического агента, участвующего в кроветворении, было показано стимулирующее действие на гемопоэз андрогенов и угнетающее — эстрогенов (Shahidi и Diamond, 1959, 1961; Bellanti и Pincel, 1961; Seip, 1961). При этом отмечается крайне медленное улучшение состояния детей при комбинированной терапии мужскими половыми гормонами и кортикостероидами. Ретикулоциты появляются не ранее чем через 8—9 месяцев. Поэтому подчеркивается необходимость длительного лечения, практически до того или иного исхода заболевания. После восстановления эритропоза рекомендуется в течение некоторого времени поддерживающая терапия кортикостероидами. В дальнейшем в случаях приобретенной гипоплазии возможно полное прекращение лечения, между тем как у больных с врожденными формами прекращение введения гормонов вызывает рецидив гипопластического состояния.

Указанные авторы рекомендуют тестостерон в виде метилтестостерона или тестостерон-пропионата в таблетках под язык, в дозах 1—2 мг на 1 кг веса ребенка; всего 20—40 мг в день в два приема, а кортикостероиды в дозе 8—20 мг в день. При этом отмечается целесообразность одновременного введения тестостерона и кортикостероидов, так как антагонизм между этими гормонами в значительной мере смягчает вызываемые каждым из них побочные действия.

Сравнительно небольшой опыт применения указанной терапии в Институте педиатрии АМН СССР также дает обнадеживающие результаты.

В частности, применение тестостерона купирует менструальные кровотечения у девочек при гипопластических состояниях.

Жизнь детей, у которых гормональная терапия не дает положительного эффекта, можно продлить только систематическими переливаниями крови. При этом не следует стремиться поднимать уровень эритроцитов выше 7—8 г%, так как малое количество эритроцитов стимулирует эритропоэз и, кроме того, ограничение трансфузий замедляет развитие гемосидероза и гемохроматоза. Однако гемосидероз может развиваться у больных гипопластическими анемиями даже при малом количестве перелитой крови. Для ограничения гемосидероза Ф. Э. Файнштейн и соавторы (1968) рекомендуют применение железывыводящего препарата — десферала (десфериоксиамина). Препарат вводится внутримышечно в течение длительного времени. По данным авторов, он не только способствует выведению железа, но приводит также к положительным сдвигам в костномозговом кроветворении.

Показания к спленэктомии при гипопластических состояниях у детей до сих пор окончательно не установлены, хотя в ряде случаев она и дает положительные результаты. Спленэктомия можно считать целесообразной при безрезультатности других методов лечения, резко выраженной кровоточивости, явных симптомах усиленного гемолиза с преимущественным разрушением эритроцитов в селезенке. Ф. Э. Файнштейн и Р. И. Мурадян (1960) считают удаление селезенки эффективным при подострых гипопластических анемиях и, как правило, безрезультатным при тяжелых апластических анемиях. Д. М. Гроздов и А. В. Полстяная (1966), отмечая трудности и опасность спленэктомии при гипопластических анемиях, рекомендуют все же включение ее в комплексную терапию, но считают, что эту операцию следует производить по возможности в периоды ремиссии. Они сообщают, что из 51 больного, которому была произведена спленэктомия в Центральном институте гематологии и переливания крови, 8 умерли вследствие операции, 14 — после выписки из клиники, а у остальных наступила длительная ремиссия.

На основании гистологических исследований костного мозга у больных подострой гипопластической анемией после спленэктомии И. Б. Сущенко (1968) приходит к выводу о положительном влиянии спленэктомии при этой форме заболевания. Положительно оценивают спленэктомию у больных гипо- и апластической анемией также Н. С. Епифанов с соавторами (1968), отмечая при этом важность правильной тактики хирурга при проведении этой операции.

В Институте педиатрии АМН СССР за последние годы была проведена спленэктомия у 12 детей в возрасте от 7 до 14 лет, страдавших гипопластической анемией, 4 ребенка погибли от основного заболевания, а остальные — выписаны с некоторым улучшением.

Пересадка костного мозга является теоретически наиболее оправданным лечебным мероприятием при гипопластических состояниях, хотя она и связана с общеизвестными трудностями пересадки тканей (Матэ, 1966). Большое количество трансфузий костномозговой взвеси было произведено в Центральном и в Ленинградском институтах переливания крови (Ф. Э. Файнштейн, 1966; С. И. Шерман с соавторами, 1966). У большинства больных с подострой гипопластической анемией гомомелотерапия оказала благоприятное влияние на кроветворение и смягчение геморрагий, в то время как при острой апластической анемии такого эффекта получить не удалось. Имеются сообщения о случаях положительных результатов пересадки костного мозга детям с гипопластической анемией

в Ленинградском педиатрическом институте (В. И. Калинин, 1965), Киргизском институте ОХМД (Б. Ф. Шаган, М. С. Знаменский с соавторами, 1964), в Узбекском институте гематологии (В. Г. Михайлов с соавторами, 1965). Это позволяет считать целесообразным включение трансплантации костного мозга в комплексную терапию гипопластических состояний.

В заключение приводим для иллюстрации случаи приобретенной гипоплазии костного мозга с известной этиологией у ребенка, находившегося в Институте педиатрии АМН СССР.

Коля Г., 10 лет, поступил в Институт педиатрии АМН СССР 4/1 1963 г. с диагнозом лучевой болезни.

В 1960 г. по поводу гемангиомы кожи живота ребенок получил радиевые аппликации и близкофокусное рентгеновское облучение большим полем в дозе около 5000 р. После этого появились слабость, утомляемость, плохой аппетит. При исследовании крови отмечены анемия и лейкопения. В течение 3 лет неоднократно лечился стационарно и в санаториях, выписывался в удовлетворительном состоянии, однако стойкого улучшения получить не удалось. В конце 1963 г. состояние мальчика резко ухудшилось и он поступил для обследования и лечения в Институт педиатрии АМН СССР.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы бледны. Периферические лимфатические узлы единичные, мелкие, безболезненные. Печень и селезенка не пальпировались.

Кровь: Нб 42 ед., эр. 3 337 000, л. 7500, с. 63%, лимф. 33%, мон. 4%, цветной показатель 0,63; РОЭ 4 мм в час, тромбоцитов 129 690, резкая гипохромия, анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Миелограмма: миелобласты 1,5%, промиелоциты 1,5%, миелоциты 9,4%, метамиелоциты 7%, палочкоядерные 14,6%, сегментоядерные 11%, эозинофилы 0,6%, лимф. 8,5%, плазм. клетки 0,4%, клетки красного ростка 45,5% миелоидно-эритроидное отношение 1,2 : 1.

Гистологическое исследование костного мозга методом трепанобиопсии показало уменьшение плацдарма кроветворения с замещением его жировой тканью на 60—70%.

Клинический диагноз: приобретенная форма гипопластической анемии как следствие радиевых аппликаций и рентгеновского облучения.

Получал общеукрепляющую, антианемическую и кортикостероидную терапию. Производилось один раз интраоссальное переливание 150 мл костного мозга от донора. Отчетливо положительного эффекта переливание костного мозга не дало. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Однако полной репарации периферической крови и костномозгового кроветворения получить не удалось.

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

## 1. ОСТРАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

**Клиническая картина.** Явные и скрытые кровотечения, нередко встречающиеся в детском возрасте, влекут за собой уменьшение количества эритроцитов в циркулирующей крови, т. е. приводят к анемическому состоянию, степень тяжести и длительность которого зависят от характера кровопотери. Кровопотери могут быть острыми, при которых однократно теряется большое количество крови, или хроническими, когда систематически в течение более или менее длительного периода теряются небольшие дозы крови. В отличие от хронической острая кровопотеря редко бывает длительной, так как она легко обнаруживается, благодаря чему быстро принимаются соответствующие меры для ее ликвидации.

Характер геморрагических анемий определяется тем, что организм теряет одновременно как плазму, так и форменные элементы крови. В то время как количество плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов восстанавливается относительно быстро, в течение 1—3 суток, восстановление нормального уровня эритроцитов представляет собой длительный процесс, осложненный тем, что вместе с эритроцитами теряются содержащиеся в них вещества, необходимые для эритропоэза, в первую очередь железо. При всех других видах анемии, как и в физиологических условиях, подавляющее большинство участвующих в эритропоэзе продуктов распада эритроцитов остается в организме. Поэтому при анализе восстановления системы крови после кровопотери необходимо учитывать три значительно сдвинутые по времени фазы: 1) восстановление плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов; 2) восстановление количества эритроцитов; 3) восстановление нормального запаса веществ, участвующих в эритропоэзе. Процесс восстановления этих элементов системы крови протекает различно при острых и хронических геморрагиях.

Острые потери крови встречаются у детей в различные возрастные периоды, хотя и реже, чем у взрослых. Возможна и трансплацентарная трансфузия крови плода в материнскую циркуляцию (Shown, 1957). Причинами кровотечений плода и новорожденного могут явиться повреждение плаценты и разрывы сосудов пупочного канатика. У новорожденного возможно кровотечение вследствие травмы при осложненных родах, особенно связанных с хирургическим вмешательством.

Большое значение имеет своевременный диагноз острой постгеморрагической анемии новорожденных. Лечение ее должно быть начато сразу же после родов, так как промедление даже на несколько часов может привести к развитию шокового состояния и гибели ребенка. Однако при скрытых кровоизлияниях в плаценту, особенно при кровотечениях плода, диагноз представляет значительные трудности. Поэтому при появлении крови во влагалище необходимо проводить тщательный ее анализ: присутствие фетального гемоглобина, большого количества эритробластов

свидетельствует о наличии крови плода в органах кровообращения матери. Важным диагностическим признаком является резкая бледность кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного и меньшее по сравнению с нормой количество гемоглобина и эритроцитов через 20—30 минут после рождения; при других формах анемии подобные симптомы проявляются позднее. Характерны вялость, адинамия, западение живота, поверхностное и ускоренное дыхание, белый пупочный канатик с весьма слабой пульсацией. В отличие от гемолитической болезни новорожденных реакция Кумбса отрицательна, отсутствует увеличение селезенки и печени.

Во всех случаях следует помнить о геморрагической анемии новорожденного, так как ее нередко принимают за белую асфиксию, гемолитическую болезнь новорожденных или в более легких случаях расценивают как плохое приспособление ребенка к условиям внеутробной жизни.

У детей грудного и старшего возраста возможны разнообразные причины возникновения острых кровопотерь; травмы, оперативные вмешательства, некоторые инфекционные заболевания, желудочно-кишечные и носовые кровотечения. Особенно серьезные кровопотери у детей всех возрастов могут быть связаны с различными геморрагическими диатезами и другими заболеваниями системы крови — лейкозами и апластическими состояниями.

Клиническая картина зависит от интенсивности и длительности кровотечения. Небольшие потери крови не вызывают выраженных симптомов. Однако сколько-нибудь значительное кровотечение переносится детьми хуже, чем взрослыми. Клинические проявления заключаются в слабости, ознобе, потливости, возбужденном состоянии, повышенной температуре, учащенном дыхании. Возможно развитие обморочного состояния и, наконец, шока.

Быстрая потеря одной трети крови может привести к смертельному исходу, хотя уменьшение количества эритроцитов на одну треть само по себе не представляет опасности. Оно эквивалентно снижению уровня эритроцитов примерно до 3 000 000 в  $1 \text{ мм}^3$ , что легко переносится даже детьми. Опасность для жизни и тяжелые клинические проявления связаны с падением кровяного давления, уменьшением объема крови, потерей белков. Поэтому если потеря крови происходит не слишком быстро, в течение времени, достаточного хотя бы для частичного восстановления плазмы, ребенок способен перенести значительно большие потери крови, до 50% и даже выше. Наибольшую опасность представляет, конечно, во всех случаях возможность развития шокового состояния.

**Система крови.** Сразу же после острой кровопотери пропорционально доле потерянной крови уменьшаются общий объем плазмы, количество лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Поэтому после кровопотери все обычные показатели системы крови, в том числе и количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , остаются сначала без изменения. Если бы скорости восстановления всех элементов крови были бы одинаковыми, эти показатели и в дальнейшем оставались бы неизменными. Однако кинетика восстановления уровня плазмы и количества разных форменных элементов крови совершенно различна и уже через несколько часов после кровопотери наблюдаются характерные изменения в картине крови — в первую очередь уменьшаются количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , показатель гематокрита и уровень гемоглобина.

Различия во времени восстановления количества разных форменных элементов крови объясняются неодинаковой длительностью их жизни.



В то время как продолжительность жизни лейкоцитов и тромбоцитов измеряется несколькими десятками часов, наибольшая продолжительность жизни эритроцитов достигает 120—130 суток. Если бы после кровопотери не усиливался лейко-, тромбо- и эритропоэз, нормальный уровень этих клеток крови был бы достигнут через время, равное длительности их жизни. Благодаря же усилению гемопоэза, являющемуся ответной реакцией организма на потерю клеток, восстановление их количества происходит в 2—3 раза быстрее. Поэтому уже на следующий день после острой кровопотери общее количество лейкоцитов и тромбоцитов достигает почти нормальных значений, в то время как нормализация уровня эритроцитов требует 25—40 суток.

Объем плазмы восстанавливается относительно быстро, в течение 1—3 суток, за счет тканевой жидкости. Поскольку количество лейкоцитов и тромбоцитов нормализуется несколько быстрее, в первый день после кровопотери отмечается некоторое увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов в  $1 \text{ мм}^3$ ; при этом имеет место сдвиг лейкоцитарной формулы влево вследствие увеличения количества молодых форм, связанного с резким усилением лейкопоэза. Через несколько дней, когда объем плазмы достигает нормального уровня, нормализуется и количество лейкоцитов и тромбоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови. После этого основное значение приобретает относительно длительный процесс восстановления количества эритроцитов, т. е. временная анемия, развивающаяся в результате острой кровопотери.

Характер течения этой анемии зависит от общего количества железа, сохранившегося в организме после кровопотери. Нормальный запас (депо) железа равен приблизительно 11 мг на 1 кг веса, общее содержание железа в эритроцитах — 36 мг на 1 кг веса (Cazal, 1957). Следовательно, запас железа в депо составляет  $\frac{11}{36} \times 100 = 31\%$  общего количества железа в эритроцитах. Поэтому при потерях крови, меньших 30% общего ее объема, имеющийся в организме запас железа достаточен для восполнения убыли эритроцитов. Если же потеряно более 30% крови или же запас железа уменьшен из-за предшествовавших кровопотерь или других причин, через некоторое время исчерпывается имеющийся в организме фонд железа и наступает дефицит его, ограничивающий интенсивность эритропоэза.

Рассмотрим сначала восстановление красной крови после потери не более 30% крови, т. е. при отсутствии ограничения эритропоэза дефицитом железа. Потеря вместе с кровью других веществ, участвующих в эритропоэзе — витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, как правило, не влияет на постгеморрагическое восстановление, так как запасы их в организме относительно велики. При дальнейшем анализе примем, что не производятся трансфузии эритроцитов и не вводится железо.

На рис. 17 изображен графически весь сложный процесс постгеморрагического восстановления. На нем представлены кривые изменения объема плазмы (1), количества эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  (2), эритропоэза (3), гемолиза (4) и запаса железа (5). Кривые рассчитаны теоретически применительно к случаю потери  $\frac{1}{3}$  крови, (с учетом небольшого случайного разрушения эритроцитов  $\frac{1}{150}$  в сутки). Потенциальная длительность жизни эритроцитов принята 120 суток, а коэффициент компенсаторной способности костного мозга —  $\frac{1}{10}$ . Значения изучаемых величин выражены в процентах от значений, имевших место до кровопотери, причем принято, что все показатели крови были нормальными. Исключение составляет кривая 5 изменения фонда железа, которая представлена в процентах от первоначального содержания железа в эритроцитах.

Хотя сразу после кровопотери уменьшение количества эритроцитов не обнаруживается измерением их количества в  $1 \text{ мм}^3$  (точка *a* рис. 17), все же немедленно возникает анемическое состояние, поскольку уменьшилось общее количество эритроцитов в циркулирующей крови. Это уменьшение в некоторой степени компенсируется уменьшением объема капилляров особенно в селезенке, сокращающим общие размеры кровяного русла и ускоряющим оборот эритроцитов.

По мере увеличения объема плазмы показатель гематокрита, уровень гемоглобина и количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  постепенно снижаются. Начиная с момента полного

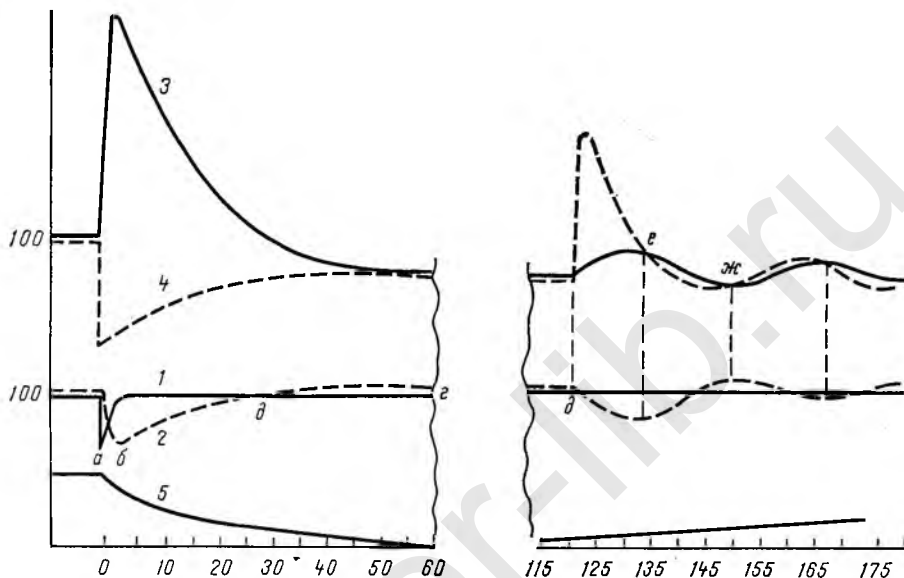


Рис. 17. Кривые процесса постгеморрагического восстановления после острой кровопотери.

восстановления количества крови эти показатели начинают уже правильно отражать действительное состояние красной крови. На кривых рис. 17 период восстановления уровня плазмы соответствует участку *аб*.

Наименьшее количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  будет иметь место в момент полного восстановления объема плазмы (точка *б*). Оно приблизительно равно количеству эритроцитов, имевшему место до кровопотери, умноженному на отношение количества оставшейся крови к первоначальному.

Гипоксия, связанная с уменьшением общего количества гемоглобина, вызывает усиление эритропоэза, которое характеризуется увеличением количества ретикулоцитов в крови и клеток красного ряда в костном мозгу. Усиление эритропоэза тем значительнее, чем больше доля потерянной крови и чем выше компенсаторная способность костного мозга. Так, например, при потере  $\frac{1}{3}$  крови эритропоэз увеличивается при нормально функционирующем костном мозге в 3—4 раза. Что же касается количества эритроцитов, разрушающихся в единицу времени, то оно резко уменьшается после острой кровопотери вследствие прекращения разрушения в организме вышедших из циркуляции эритроцитов. В первый момент после кровопотери гемолиз уменьшается пропорционально отношению количества оставшейся крови к первоначальному.

Благодаря усилению эритропоэза и уменьшению интенсивности разрушения эритроцитов нарушается эритроцитарное равновесие и количество эритроцитов и гемоглобина начинает быстро возрастать. Через 25—40 суток количество эритроцитов достигает нормального уровня. Как показывает математический анализ (Cazal, 1957; Е. Н. Мосягина, 1962), это время теоретически не зависит от количества потерянной крови, а зависит только от компенсаторной способности костного мозга, т. е. от степени усиления эритропоэза в ответ на уменьшение числа эритроцитов.

После достижения нормального уровня количество эритроцитов продолжает возрастать (участок *вг* на рис. 17) до тех пор, пока эритропоэз не станет равным интенсивности разрушения эритроцитов, т. е. пока не будет достигнуто состояние эритроцитарного равновесия (точка *з*). Так как интенсивность разрушения эритроцитов

после кровопотери меньше первоначальной за счет выбывших из циркуляции эритроцитов, это равновесие наступит при эритропозе, меньшем нормального, а следовательно, при количестве эритроцитов, несколько превышающем норму (по нашим подсчетам, на 100 000—300 000 эритроцитов 1 мм<sup>3</sup>).

Количество эритроцитов сохраняется на таком уровне до тех пор, пока не пройдет 120 суток (т. е. время, равное потенциальной длительности жизни эритроцитов) после острой кровопотери. После этого вновь нарушается эритроцитарное равновесие и начинает уменьшаться количество эритроцитов, так как через время после кровопотери, равное потенциальной длительности жизни эритроцитов (точка *д* рис. 17), начинает разрушаться вследствие старения большое количество эритроцитов, поступивших в кровь после потери крови. Поскольку в момент увеличения интенсивности гемолиза эритропоз даже несколько ниже нормального, количество эритроцитов начинает уменьшаться. Так как кривая изменения гемолиза подобна кривой изменения эритропоза непосредственно после кровопотери (при отсутствии случайного разрушения эти кривые были бы идентичны), интенсивность гемолиза быстро уменьшается (участок *де*). Эритропоз же увеличивается вследствие уменьшения количества эритроцитов. Поэтому кривые изменения эритропоза вскоре пересекаются (точка *е*) и с этого момента вновь увеличивается количество эритроцитов. Из-за этого понижается эритропоз и несколько увеличивается гемолиз; через некоторое время они сравниваются (точка *ж*), после чего уровень эритроцитов опять начнет повышаться. Таким образом возникает затухающий колебательный процесс, в результате которого количество эритроцитов в конечном счете устанавливается на нормальном уровне.

Усиление эритропоза в период восстановления уровня эритроцитов возможно лишь за счет запасного фонда железа в организме. В нормальных условиях для эритропоза реутилизруется железо, освобождающееся при разрушении эритроцитов. Если же эритропоз превышает гемолиз, то для продукции количества эритроцитов, равного разности между эритропозом и гемолизом, используется железо из содержащегося в организме запасного фонда. Поэтому в течение той части процесса восстановления, когда эритропоз превышает гемолиз, происходит уменьшение фонда железа. В периоды же, когда гемолиз больше эритропоза, фонд железа несколько увеличивается. Источником фонда железа в некоторой, хотя и весьма малой, степени компенсируется поступлением железа с пищей. Cazal (1957) считает, что при обычной пище в организм поступает ежемесячно 2 мг железа на 1 кг веса. Это железо при общем нормальном содержании железа в эритроцитах в 36 мг/кг способно обеспечить продукцию  $\frac{2}{30 \times 36} = \frac{1}{540}$  части нормального количества эритроцитов.

Изменение запасного фонда железа представлено на рис. 17 кривой 5. Поскольку кривые этого рисунка рассчитаны для случая острой потери не более 30% крови, запасной фонд железа является достаточным для обеспечения восстановления нормального уровня эритроцитов. Кривая 5 является как бы зеркальным отображением кривой 2 увеличения количества эритроцитов, так как увеличение происходит только за счет запасенного в организме железа.

Если потеря крови составляет 30% от общего количества, то к моменту полного восстановления уровня эритроцитов запасной фонд железа будет полностью исчерпан, после чего начинается медленный процесс его восстановления за счет алиментарного железа. В то время как количество эритроцитов достигает нормального уровня уже через 25—40 суток после кровопотери, а затем колеблется в незначительных пределах, процесс нормализации запаса железа требует многих месяцев.

Выраженное в месяцах время, необходимое для восстановления утраченного при кровопотере железа, равно общему количеству этого железа, деленному на ежемесячный подвод его с пищей, т. е. на 2 мг/кг. Если потеряно 30% крови, то для восстановления нормального уровня железа в организме потребуется  $\frac{36 \times 0,3}{2} = 5,4$  месяца, где 36 мг/кг — нормальное количество железа во всех эритроцитах на 1 кг веса. При потере 50% крови для этого потребовалось бы уже  $\frac{35 \times 0,5}{2} = 9$  месяцев. По образному выражению Cazal (1957), «несмотря на кажущуюся нормализацию, организм еще долго хранит воспоминание о перенесенной кровопотере».

Ясно, что восстановление уровня железа можно и должно значительно ускорить путём систематического введения препаратов железа. Восстановление же уровня эритроцитов может быть ускорено, в случае необходимости, трансфузиями эритроцитной массы.

Итак, процесс постгеморрагического восстановления разделяется на три фазы. В первые 2—3 дня после кровопотери нормализуется объем плазмы и количество лейкоцитов и тромбоцитов. Затем (в случае потерь железа, не превышающих нормального его запаса) через 25—40 суток количество эритроцитов достигает нормального уровня; этим временем определяется длительность постгеморрагической анемии. Наконец, через несколько месяцев в организме накапливается нормальный запасной фонд железа, чем и завершается процесс постгеморрагического восстановления.

В рассмотренных условиях, когда потери железа не превышают запаса его в организме, временная анемия, возникающая после острой кровопотери, является в основном нормохромной и нормоцитарной. В начальном периоде наблюдается некоторый сдвиг кривой Прайс-Джонса вправо, что связано с появлением большого количества молодых эритроцитов при усилении эритропоэза и выходом из циркулирующей крови значительного количества эритроцитов разного возраста. После особенно тяжелых кровотечений, а следовательно, и резко усиленной регенерации в крови отмечается анизоцитоз, полихроматофилия и даже появление отдельных нормобластов. В костном мозгу наблюдается нормобластическая гиперплазия в течение периода повышенного эритропоэза.

Процесс постгеморрагического восстановления после потери более 30% крови отличается от рассмотренного выше лишь тем, что после истощения запаса железа происходит резкое снижение эритропоэза. Вначале все изменения в системе крови протекают точно так же, как и в предыдущем случае, но еще до нормализации уровня эритроцитов полностью истощается запасной фонд железа в организме. При нормальном запасе железа в организме в 30% и нормальном количестве эритроцитов  $5\,000\,000$  в  $1\text{ мм}^3$  этот запас может обеспечить увеличение количества эритроцитов на  $5\,000\,000 \times 0,3 = 1\,500\,000$ . Если, например, потеря крови была равна 50%, то после нее в циркулирующей крови сохранилось  $5\,000\,000 (1 - 0,5) = 2\,500\,000$  эритроцитов в  $1\text{ мм}^3$ . В момент истощения фонда железа количество эритроцитов станет равным  $2\,500\,000 + 1\,500\,000 = 4\,000\,000$ . Начиная с этого момента резко снизится эритропоэз: он будет определяться суммой количества железа, освобождающегося при разрушении эритроцитов, и железа, подводимого с пищей. Как уже было показано, с пищей ежедневно вводится железо, обеспечивающее возможность регенерации  $\frac{1}{540}$  части нормального числа эритроцитов, т. е.  $5\,000\,000 : 540 = 9230$  эритроцитов в сутки на  $1\text{ мм}^3$  крови. В действительности это количество будет несколько выше за счет меньшего содержания железа в эритроцитах из-за его дефицита. Ориентировочно его можно принять равным  $10\,000$  эритроцитов на  $1\text{ мм}^3$  в сутки. На эту величину суточный эритропоэз превышает суточное разрушение эритроцитов: следовательно, уровень эритроцитов будет равномерно повышаться ежесуточно на  $10\,000$ . Поэтому для полного восстановления количества эритроцитов, т. е. увеличения его с 4 до 5 млн. потребуется  $(5\,000\,000 - 4\,000\,000) : 10\,000 = 100$  суток. После нормализации уровня эритроцитов потребуется еще  $5\frac{1}{2}$  месяцев для восстановления нормального запасного фонда железа — 11 мг на 1 кг веса.

Подобная же картина наблюдается и в случае, если в момент кровопотери запасы железа в организме понижены. Это понижение запасов может быть обусловлено предшествовавшими кровотечениями, инфекциями, недолеченными алиментарными анемиями. Так, например, если запасной фонд железа равен лишь 10% от нормального содержания железа в эритроцитах, то даже при потере 30% крови запасной фонд железа окажется недостаточным для нормализации уровня железа. Этот фонд может обеспечить увеличение количества эритроцитов только на  $5\,000\,000 \times 0,1 = 500\,000$  в  $1\text{ мм}^3$ . Убыль же эритроцитов равна  $5\,000\,000 \times 0,3 = 1\,500\,000$  эритроцитов на  $1\text{ мм}^3$  крови. Следовательно, фонд железа будет исчерпан при  $5\,000\,000 - 1\,500\,000 + 500\,000 = 4\,000\,000$  эритроцитов в  $1\text{ мм}^3$ . Как и в предыдущем случае, после исчезновения фонда железа дальнейший прирост эритроцитов на  $1\text{ мм}^3$  равен 10 000 в сутки. Поэтому для увеличения уровня эритроцитов на 1 000 000, необходимого для его нормализации, потребуется еще  $1\,000\,000 : 10\,000 = 100$  суток.

Таким образом, во всех случаях, когда доля потерянной крови превышает отношение количества запасного железа к нормальному его количеству в эритроцитах, процесс постгеморрагического восстановления требует значительно большего времени, чем при отсутствии дефицита железа. Ясно, что лечащий врач не должен допускать подобного затягивания анемического состояния и обязан принять меры для более быстрой регенерации эритроцитов путем введения необходимого для эритропоэза железа.

**Лечение.** Тактика лечения анемии после острой кровопотери непосредственно вытекает из описанной выше клинической картины и характерных изменений системы крови при нелеченной геморрагической анемии. Первым шагом является, естественно, возможно быстрая остановка кровотечения. Для этого должно быть установлено наличие кровотечения и его источник. Если попытки остановки кровотечения гемостатическими средствами не увенчаются успехом, необходимо применить хирургические методы.

После остановки кровотечения все внимание должно быть обращено на предотвращение шокового состояния или на выведение больного из этого состояния; именно оно, а не анемия представляет смертельную опасность. Необходимо немедленно принять меры к восстановлению объема и давления крови путем трансфузии плазмы или цельной крови. Применение цельной крови предпочтительнее, так как одновременно восстанавливается как объем плазмы, так и количество форменных элементов и гемоглобина. Наряду с этим в случае необходимости вводят сердечно-сосудистые средства.

В дальнейшем следует обеспечить организм достаточным количеством веществ, участвующих в гемопоэзе. Должна быть установлена диета, богатая витаминами, белками и особенно железом; введение препаратов железа значительно ускоряет нормализацию красной крови.

## 2. ХРОНИЧЕСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

**Клиническая картина.** Хроническая геморрагическая анемия возникает в результате небольших, но непрерывных или систематически повторяющихся открытых или скрытых кровотечений. Эти кровотечения обусловлены чаще всего заболеваниями желудочно-кишечного тракта —

язвами, полипами, врожденными аномалиями, варикозным расширением вен пищевода. Возможны хронические кровоизлияния в легкие при идиопатическом гемосидерозе, кровотечения из мочеполовых органов, систематические носовые кровотечения.

Хронические кровотечения, как и острые, особенно часто связаны с различными геморрагическими диатезами: заболеваниями свертывающей системы крови, тромбоцитопенией, сосудистыми нарушениями. Факторами, отягощающими течение хронической геморрагической анемии, являются инфекции, быстрый рост ребенка, недостатки питания, нарушения всасывания алиментарного железа вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Тяжелая хроническая геморрагическая анемия может быть вызвана паразитическими круглыми червями класса нематод: анкилостомами, некаатодами, власоглавами и др. Наибольшее значение среди них имеют анкилостомы: одна анкилостома может вызвать потерю крови 0,15—0,2 мл в сутки, некаатор — 0,02—0,1 мл, а власоглав — в 5—10 раз меньше, чем некаатор (Layrisse, 1966).

По данным Г. А. Алексеева (1929), в СССР анкилостомитозы встречаются в Грузии, Азербайджане, Туркмении. Они распространены в районах с теплым климатом, что связано с биологическими особенностями анкилостом, личинки которых развиваются в земле.

Патогенез анкилостомных анемий связан с поглощением паразитами значительного количества крови. Кроме того, они выделяют секрет, препятствующий свертыванию крови и приводящий к постоянной кровоточивости слизистой оболочки кишечника. Наряду с этим паразиты вызывают явления острого желудочно-кишечного расстройства, усугубляющие связанное с анемией истощение.

Клиническая картина хронической геморрагической анемии зависит от ее этиологии, определяющей количество теряемой крови, особенно от длительности заболевания. При выраженной анемии в основном наблюдаются такие же симптомы, как при железодефицитных анемиях — слабость, потеря аппетита, быстрое утомление, возбуждение. Наиболее характерным симптомом является резкая бледность кожи и слизистых оболочек. В тяжелых случаях кожа становится восковидной, появляется сухость во рту, ногти и волосы становятся ломкими.

При скрытых кровотечениях, особенно небольших, диагноз хронической геморрагической анемии представляет значительные трудности, так как течение ее во многом напоминает другие анемии, в первую очередь железодефицитную. К тому же в продолжение некоторого времени анемия и связанные с ней симптомы выражены относительно слабо. Повышенная потеря эритроцитов может быть раньше всего обнаружена путем определения количества ретикулоцитов, которое увеличивается вследствие усиления эритропоэза. Особенно характерным следует признать длительный ретикулоцитоз. После выявления анемии наличие кровотечений может быть во многих случаях установлено на основании детального обследования ребенка. Объективным признаком кровотечений является значительное превышение количества выбывающих из циркуляции эритроцитов, измеренного, например, методом изучения созревания ретикулоцитов, над количеством разрушившихся в организме эритроцитов, найденным на основании определения продуктов их распада — непрямого билирубина крови или стеркобилина кала. Одно уже уменьшение количества этих продуктов распада эритроцитов является характерным для геморрагической анемии. В любом случае гипохромной анемии, не изле-

чиваемой препаратами железа, необходимо тщательно искать скрытые кровопотери. В первую очередь должно быть проведено обследование каала на скрытую кровь и на яйца глистов.

**Система крови.** При хронической потере небольших масс крови количество плазмы успевает быстро восстановиться и объем крови остается практически неизменным. Замещение же выходящих из циркуляции

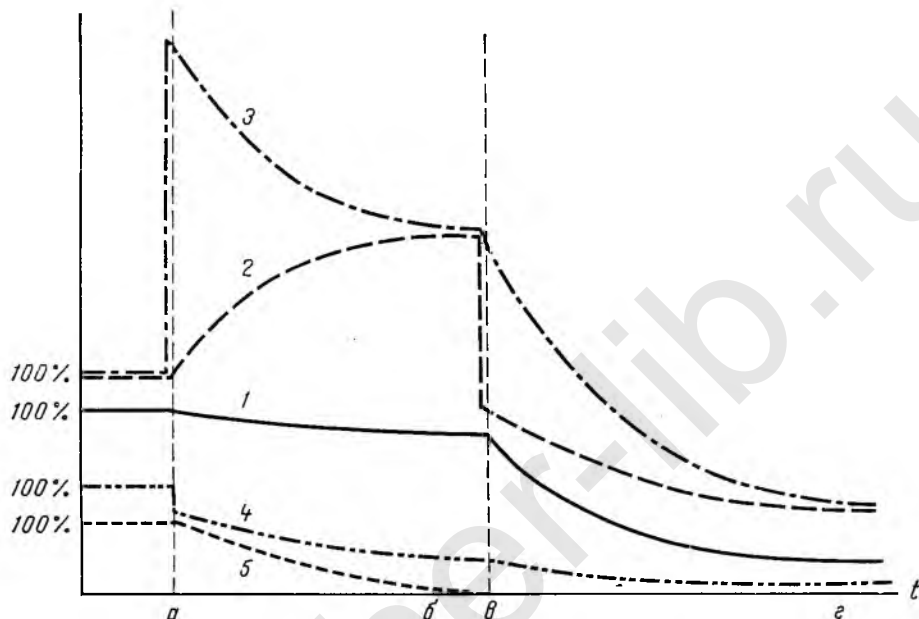


Рис. 18. Кривые изменения показателей крови при хронической геморрагической анемии.

эритроцитов вновь образованными осуществляется значительно медленнее и в большинстве случаев не полностью, в результате чего развивается анемия. Степень тяжести ее зависит от суточной потери крови и длительности кровотечения.

Развитие хронической геморрагической анемии разделяется на две резко отличающиеся фазы. Первая фаза, охватывающая период от начала кровотечений до полного истощения запасного фонда железа, характеризуется интенсивным эритропоэзом и сравнительно высоким уровнем эритроцитов. Во второй фазе, начинающейся с момента истощения запасов железа в организме, резко снижается эритропоэз, ограниченный дефицитом железа, и развивается тяжелая гипохромная анемия.

Для анализа процесса развития хронической геморрагической анемии на рис. 18 показаны кривые изменения основных величин, характеризующих эритрокинетику. Кривая 1 представляет изменения количества эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , кривая 2 — суточный эритропоэз, кривая 3 — количество ежедневно погибающих эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$  крови, кривая 4 — количество эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$  крови, покидающих циркулирующую кровь в течение суток (вследствие старения), кривая 5 — изменения запаса железа, выраженного в процентах от содержания железа во всех эритроцитах в нормальных условиях. Все остальные величины выражены в процентах от значений, предшествовавших началу кровотечений, причем эти значения приняты соответствующими норме.

Все кривые рассчитаны при тех же исходных нормальных показателях, что и кривые рис. 17. Кровопотери приняты постоянными: поэтому ежесуточная потеря эритроцитов пропорциональна количеству эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови. При построении кривых рис. 18 ежесуточная потеря крови, а следовательно, и эритроцитов, принята равной  $\frac{1}{50}$  всего ее объема.

В момент начала кровотечений (точка *a* рис. 18) происходит резкое увеличение суточного количества выходящих из циркуляции эритроцитов; оно увеличивается в первый момент на  $\frac{1}{50}$  от 5 000 000 эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , т. е. на 100 000 выбывающих вследствие кровопотери эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$  крови в сутки. Одновременно уменьшается количество эритроцитов, разрушающихся в организме вследствие старения, так как большинство из них выходит из циркуляции при кровопотерях, не доживая до предельного по старению возраста.

Вследствие увеличения количества выбывающих из циркуляции эритроцитов начинает уменьшаться общее количество эритроцитов, что в свою очередь вызывает усиление эритропоэза. Одновременно из-за уменьшения количества эритроцитов уменьшается и ежесуточная их убыль с кровопотерями. Через некоторое время, зависящее от компенсаторной способности костного мозга и от интенсивности кровопотери, эритропоэз становится равным суточной потере эритроцитов и общее их количество стабилизируется (точка *b* рис. 18). Эта стабилизация происходит на достаточно высоком уровне. Так, при условиях, принятых для построения кривых рис. 18, т. е. при потенциальной длительности жизни эритроцитов 120 суток, доле нормального случайного разрушения, равной  $\frac{1}{150}$  общего количества эритроцитов, ежесуточной потери крови  $\frac{1}{50}$  и коэффициенте компенсаторной способности костного мозга —  $\frac{1}{10}$ , установившееся количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  равно 4 600 000. При этом суточная потеря эритроцитов будет равна 101 000 в  $1 \text{ мм}^3$ , из которых только 9000 погибает из-за старения. Эритропоэз также будет равен 101 000 эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  в сутки.

Несмотря на большую, почти двойную по сравнению с нормой, потерю эритроцитов, анемия практически отсутствует. Единственным существенным признаком ненормального состояния красной крови является значительно повышенный эритропоэз при резко уменьшенном, парадоксальном для такого эритропоэза, количестве продуктов распада эритроцитов. Как уже было отмечено, эта диспропорция представляет важный диагностический признак для данной стадии развития геморрагической анемии.

Поскольку эритропоэз обеспечен железом за счет запасного фонда и в то же время не является чрезмерно напряженным, эритроциты остаются в основном нормохромными и нормоцитарными. В костном мозгу наблюдается умеренная нормобластическая гиперплазия. Количество лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормы, так как для лейкопоэза и тромбоцитопоэза, обеспечивающего в нормальных условиях ежесуточную продукцию, равную  $\frac{1}{2}-\frac{1}{3}$  этих форменных элементов крови, дополнительная убыль их при кровопотерях, составляющая обычно не более  $\frac{1}{50}$  части общего количества, не является существенной.

Поскольку повышенный эритропоэз, необходимый для восполнения убыли эритроцитов вследствие кровопотери, обеспечивается запасным фондом железа, при непрекращающихся кровотечениях этот запас постепенно истощается. Наступает, наконец, момент, когда запасной фонд железа оказывается полностью исчерпанным (точка *e* рис. 18). Начиная с этого момента нормальный эритропоэз, соответствующий данному уровню эритроцитов, становится уже невозможным. Кровотворная система располагает для эритропоэза только железом, освобождающимся при разрушении эритроцитов, количество которого сравнительно невелико вследствие резкого уменьшения гемолиза, и железом, поступающим с пищей. Количество этого железа, как уже было указано, очень мало: оно равно приблизительно 2 мг на 1 кг веса в месяц. Как было подсчитано при рассмотрении острых геморрагических анемий, такое количество железа способно обеспечить суточную продукцию приблизительно 10 000 эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$  крови.

Таким образом, начиная с момента исчерпания запасного фонда железа, эритропоэз может превышать гемолиз только на 10 000 эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови в сутки. Так как вследствие ежесуточной потери  $\frac{1}{50}$  части крови ежедневно будет выбывать из циркуляции около 90 000 эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$ , а костный мозг располагает для компенсации этой убыли лишь 10 000 эритроцитов, общее их количество начнет быстро убывать. В первое время после исчезновения запасного фонда железа уменьшение числа эритроцитов будет равно  $90\,000 - 10\,000 = 80\,000$  эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$  в сутки. Поскольку количество эритроцитов, выбывающих из циркуляции из-за кровопотери, пропорционально непрерывно уменьшающемуся общему их количеству, суточная потеря эритроцитов начнет постепенно сокращаться. Когда эта потеря снизится до 10 000 эритроцитов на  $1 \text{ мм}^3$  в сутки, т. е. станет равной превышению эритропоэза над гемолизом, уменьшение количества эритроцитов прекратится и уровень их стабилизируется (точка *e* на рис. 18). Однако этот уровень оказывается весьма низким.



Так, при избыточном эритропоэзе в 10 000 эритроцитов на 1 мм<sup>3</sup> в сутки и ежесуточной потере  $\frac{1}{50}$  части крови стабилизация произойдет при количестве эритроцитов, равном  $10\ 000 : \frac{1}{50} = 500\ 000$  в 1 мм<sup>3</sup>. Даже при малых кровопотерях  $\frac{1}{250}$  части крови в сутки (например, для ребенка 5 лет около 5 мл крови в сутки) установившееся количество эритроцитов составляло бы  $10\ 000 : \frac{1}{250} = 2\ 500\ 000$  в 1 мм<sup>3</sup>. В действительности эти цифры будут несколько выше вследствие уменьшения содержания железа в каждом эритроците, но тем не менее уровень эритроцитов останется крайне низким.

Таким образом, во второй фазе хронической геморрагической анемии развивается тяжелая анемия вследствие сочетания кровопотерь и дефицита железа. Из-за дефицита железа эритроциты становятся микроцитарными и гипохромными, содержание железа в каждом из них резко снижается. Понижается и цветной показатель, большей частью весьма значительно — до 0,4—0,6. Отмечается анизоцигоз и пойкилоцитоз. Одновременно с уменьшением количества железа наблюдается и изменение содержания некоторых микроэлементов — возрастает насыщение эритроцитов никелем, ванадием, марганцем и цинком, увеличивается содержание меди в плазме (Ю. М. Бала, В. М. Лившиц, 1965). Количество лейкоцитов и тромбоцитов остается на уровне, близком к норме. В костном мозгу нарушается гемоглобинизация нормобластов из-за недостатка железа, что приводит к снижению интенсивности эритропоэза.

После остановки кровотечений процесс восстановления протекает так же, как после остановленной острой геморрагии. Если кровотечение прекратилось еще до исчерпания запасного фонда железа, нормализация уровня эритроцитов происходит быстро. После достижения нормального уровня эритроцитов ребенок практически здоров и система крови его отличается от нормы только пониженным запасом железа в организме. Это не имеет никакого значения для состояния ребенка, но опасно лишь в случае возобновления кровотечений или возникновения какого-либо иного процесса анемизации. Если же кровотечение остановлено уже после того, как исчерпан фонд железа, восстановление уровня эритроцитов требует значительно большего времени.

При обильных непрекращающихся кровопотерях быстро снижается количество эритроцитов и запас железа и развивается тяжелая анемия, угрожающая жизни ребенка. При этом может наступить одновременно прекращение регенерации плазмы из-за недостатка белков, а также дефицит не только железа, но и других веществ, участвующих в гемопоэзе, в первую очередь фолиевой кислоты. Лишь своевременная ликвидация кровотечения и интенсивное применение гемостимулирующей терапии могут сохранить в подобных случаях жизнь ребенку.

**Лечение.** Как и при острой геморрагической анемии, прежде всего должны быть приняты все возможные меры для остановки кровотечения. При продолжающихся кровотечениях, как и после их прекращения, обязательно широкое назначение препаратов железа, применяемых для лечения обычных железodefицитных анемий. Должна быть обеспечена соответствующая диета, богатая веществами, участвующими в эритропоэзе. При резком снижении количества эритроцитов, угрожающем жизни ребенка, необходимы трансфузии крови или эритроцитарной массы, а при замедлении регенерации плазмы введение плазмы или цельной крови. В случае хронической геморрагической анемии паразитарного происхождения необходимо проведение дегельминтизации. При анкилостомной анемии применяются четыреххлористый углерод, тетрахлорэтилен, тимол и другие препараты (И. А. Кассирский, Н. Н. Плотников, 1959). В случае тяжелой анемии перед дегельминтизацией необходимо провести антианемическое лечение — введение препаратов железа и трансфузии крови.

# ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЯХ ЭРИТРОЦИТОВ

## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

**Наследственные аномалии эритроцитов.** Среди так называемых гемолитических анемий наибольшее значение для гематологии детского возраста имеет широкий класс заболеваний, обусловленных наследственными аномалиями эритроцитов, приводящими к сокращению длительности их жизни (И. А. Кассирский с соавт., 1967). Важнейшая особенность этих наследственных гемолитических анемий — патология самих эритроцитов — была неоднократно наглядно продемонстрирована опытами с переливанием меченых эритроцитов. В то время как эритроциты больного, перелитые самому больному или же здоровому реципиенту, имели резко сокращенную длительность жизни, время пребывания эритроцитов здорового донора в крови пациента оставалось нормальным (Dacie, 1960; Mollison, 1966; Eadie и Brown, 1951; Callender и соавт., 1945, и др.).

При врожденных гемолитических анемиях аномалии эритроцитов наследуются, как правило, по неполному доминантному типу в большинстве случаев, но не всегда, аутосомному. При этом гетерозиготы, т. е. унаследовавшие эритроцитарные аномалии только от одного из родителей, могут не обнаруживать признаков болезни, являясь лишь носителем этих аномалий. У гомозигот же, наследующих патологические гены от обоих родителей, проявляются яркие симптомы анемии, нередко в очень тяжелой форме. Исключение составляет только наследственный сфероцитоз, при котором болезнь проявляется и у гетерозигот, а гомозиготное состояние, вероятно, вообще несовместимо с жизнью.

Анемии, вызванные наследственными дефектами эритроцитов, обладают тремя характерными чертами: 1) резко сокращена длительность жизни эритроцитов и повышена интенсивность гемолиза, который, как правило, является внутриклеточным; 2) основные продукты распада эритроцитов сохраняются в организме и могут быть использованы для регенерации красных клеток; 3) происходит компенсаторное увеличение эритропоэтической активности костного мозга.

Благодаря сохранению в организме большинства продуктов распада эритроцитов не возникает дефицита железа, как при геморрагических анемиях. Что же касается витамина В<sub>12</sub> и особенно фолиевой кислоты, то при большой длительности заболевания и недостаточном подводе витаминов с пищей возможно появление признаков мегалобластоза, о чем уже было сказано в главе V.

Снижение количества эритроцитов бывает различным; оно зависит от интенсивности компенсаторного эритропоэза и длительности жизни эритроцитов.

При наследственных гемолитических анемиях (за исключением талассемии) компенсаторная способность костного мозга сохраняется нормальной. Благодаря этому в ответ на снижение уровня эритроцитов развивается усиленный эритропоэз, в значительной мере компенсирующий большую потерю красных клеток. Во многих случаях наследственных гемолитических анемий эритропоэз увеличивается в 10 раз и более по сравнению с нормальным. Поэтому нередко можно наблюдать почти нормальный уровень эритроцитов при значительно усилившемся гемолизе. В отличие от мегалобластических анемий, при которых также повышен гемолиз, но эритропоэз не усилен, а чаще всего понижен, подобные анемии можно назвать пролиферативными гемолитическими анемиями, в то время как мегалобластические анемии являются гипорегенераторными.

Следует, однако, отметить, что и при сравнительно спокойном течении наследственной гемолитической анемии и почти нормальном уровне эритроцитов даже незначительная дополнительная нагрузка на кроветворную систему (например, легкая инфекция, небольшая потеря крови) могут привести ребенка с его весьма лабильной системой крови к тяжелому анемическому кризу, так как перенапряженный костный мозг не обладает уже достаточными резервами для компенсации этой нагрузки.

**Классификация.** К наследственным гемолитическим анемиям относится ряд заболеваний различной этиологии с разными клиническими проявлениями. Различны и аномалии эритроцитов: они могут быть морфологическими (т. е. относиться к форме, внешнему виду, размерам), биохимическими и функциональными. Все наследственные гемолитические анемии удобно разделить на две большие группы. В первую из них целесообразно включить анемии, возникающие при наследственных аномалиях эритроцитов, не связанных с отклонениями от нормы структуры или типа гемоглобина. В последние годы накапливается все больше данных о том, что значительная часть этих аномалий относится к ферментным системам эритроцитов, участвующим в фосфорно-углеводном обмене. Хотя ферментные отклонения установлены не при всех анемиях этой группы, можно предположить, что в дальнейшем они будут обнаружены и при некоторых видах анемий, этиология которых остается пока неясной. Анемии второй группы — так называемые гемоглобинопатии — обусловлены патологическими изменениями глобиновой части молекулы гемоглобина, из-за которых также уменьшается длительность жизни эритроцитов, а следовательно, усиливается интенсивность их разрушения. В настоящей главе изучаются анемии первой группы; гемоглобинопатии будут рассмотрены в следующей главе.

Наследственные гемолитические анемии при нормальном гемоглобине в свою очередь также могут быть разделены на две группы. Анемии первой группы развиваются вследствие врожденных дефектов эритроцитов, независимо от воздействия внешних факторов. В настоящее время известны три вида подобных анемий, различающихся по форме эритроцитов и их физическим и биохимическим свойствам. Наиболее изученной из них является наследственный сфероцитоз, при котором аномалии эритроцитов проявляются в их сферической форме, пониженной осмотической резистентности и сокращении длительности их жизни. Наряду со сфероцитозом встречаются наследственные несфероцитарные гемолитические анемии, при которых, несмотря на отсутствие существенных отклонений от нормы формы эритроцитов, также сокращается длительность их жизни. При этих анемиях отмечается дефицит некоторых важных для жизнедеятельности клеток ферментов, что и является, по-видимому, причиной

повышенной интенсивности гемолиза. Отклонением от нормы одной лишь формы эритроцитов при сохранении нормальной осмотической резистентности характеризуется третий вид рассматриваемых анемий — наследственный овалоцитоз. Как ясно из названия этого заболевания, оно заключается в том, что большая часть эритроцитов приобретает овальную форму.

Анемии второй группы так же, как и первой, обусловлены наследственными дефектами эритроцитов, но эти дефекты не проявляются до тех пор, пока эритроциты не подвергаются воздействию определенных лекарственных, химических или растительных веществ. Таким образом, эти анемии являются в известной мере приобретенными и до недавнего времени их относили не к наследственным, а к приобретенным гемолитическим анемиям. Лишь в последние годы было показано, что они вызваны ферментными аномалиями эритроцитов. Поэтому в настоящее время эти анемии, несмотря на своеобразный механизм их проявления, включают в группу наследственных гемолитических анемий, связанных с аномалиями эритроцитов.

Наряду с этими двумя основными группами анемий, следует выделить еще редко встречающуюся наследственную аномалию эритроцитов, вызванную нарушением синтеза порфиринов, так называемые эритропорфирии.

Таким образом, гемолитические анемии при наследственных аномалиях эритроцитов можно классифицировать по следующей схеме.

1. Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия.
2. Наследственные несфероцитарные гемолитические анемии.
3. Наследственная овалоцитарная анемия.
4. Гемолитические анемии при наследственной ферментативной недостаточности эритроцитов, вызванные лекарственными, химическими и растительными веществами.
5. Эритропорфирии.
6. Гемоглобинопатии.

Учитывая, что при многих видах наследственных анемий большое значение имеют ферментные дефекты эритроцитов и не исключено, что они играют большую роль в патогенезе остальных наследственных гемолитических анемий, следует рассмотреть вкратце эти аномалии.

**Ферментные аномалии эритроцитов.** В последние годы становится все более очевидным значение ферментных отклонений эритроцитов в развитии некоторых гемолитических анемий. Влияние этих отклонений на длительность жизни эритроцитов связано с первостепенной ролью метаболизма глюкозы, являющегося основным источником энергии эритроцитов в поддержании всей их физиологической деятельности. Нормальное течение метаболических процессов обеспечивается многочисленными ферментами; в зрелом эритроците содержится около 100 различных ферментов, большинство которых участвует в фосфорно-углеводном обмене (Bishop, Surgenor, 1964).

В норме около 90% глюкозы, находящейся в цитоплазме эритроцита, утилизируется анаэробно путем гликолиза. Глюкоза, проходя ряд последовательных трансформаций, каждая из которых катализируется соответствующими ферментами, превращается постепенно в молочную кислоту, а образующаяся при этом энергия передается высокоэнергетическим фосфатным соединениям — аденозинтрифосфатам (АТФ). Эти соединения выполняют такие важные функции, как сохранение двояковогнутой формы эритроцита, перенос катионов, поддержание жизнедеятельности

самого эритроцита. В то же время аденозинтрифосфорная кислота служит неспецифическим кофактором на некоторых стадиях гликолиза. Большое значение на последних этапах образования АТФ имеет катализирующий фермент — пируваткиназа.

Наиболее важным из других направлений утилизации глюкозы является прямой окислительный путь — так называемый пентозо-фосфатный цикл, или гексозамонофосфатный шунт (Beutler, 1966). На первых этапах этого пути глюкозо-6-фосфат, образованный в результате фосфорилирования, окисляясь, превращается с участием фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) в 6-фосфатглюконатную кислоту. Этот процесс представляет собой главный источник кофермента — восстановленного нуклеотида трифосфоропиридина (никотинамид — адениндинуклеотидфосфата — НАДФ), необходимого для обеспечения катализирующего действия фермента редуктазы глутатиона при превращении окисленного глутатиона в его восстановленную форму. Редуцированный глутатион, являющийся основным дыхательным ферментом эритроцита, играет важную роль в сохранении его целостности. Как переносчик водорода, редуцированный глутатион принимает активное участие в метаболических процессах в эритроците, непрерывно окисляясь при этом, что требует постоянного его восстановления. Поэтому недостаток фермента Г-6-ФД, нарушающий нормальное течение окислительного пути, обеспечивающего восстановление глутатиона, может привести в известных условиях к преждевременному разрушению эритроцитов, т. е. к возникновению гемолитической анемии.

Наряду с рассмотренными двумя путями утилизации глюкозы у людей и некоторых животных небольшая часть ее метаболизма и аккумуляции энергии осуществляется по так называемому циклу Раппопорт — Люберинга путем образования 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в присутствии катализатора — специфической дифосфоглицеромутазы (Rappoport и Luebering, 1950).

Нарушение нормального течения метаболизма эритроцита приводят к преждевременной его гибели. Это подтверждается результатами исследований старения эритроцитов, из-за которого они разрушаются после достижения возраста в приблизительно 120 суток. Изучение возрастных изменений эритроцитов, проведенное методом разделения их по возрасту центрофугированием или другими способами, выявило существенные изменения, происходящие в эритроците по мере увеличения его возраста. В старых эритроцитах понижено содержание многих ферментов фосфорно-углеводного обмена, снижен уровень и интенсивность синтеза АТФ, уменьшено содержания калия, понижена осмотическая стойкость. Под влиянием всех этих изменений эритроциты становятся более подверженными распаду и разрушаются клетками ретикуло-эндотелия. Следует полагать, что подобные же изменения в эритроцитах, сокращающие длительность их жизни, могут вызывать и нарушения метаболизма, обусловленные дефицитом или аномалиями тех или иных ферментов. Это подтверждается все чаще встречающимися, в том числе и в отечественной литературе, сообщениями о гемолитических анемиях, при которых обнаруживаются ферментные аномалии в эритроцитах (Ю. Р. Ковалев и А. И. Осипов, 1966; Г. А. Алексеев с соавт., 1966).

В литературе описаны различные генетически обусловленные отклонения от нормы многих содержащихся в эритроцитах ферментов; однако до настоящего времени удалось установить взаимосвязь с развитием гемолитических анемий лишь немногих из них. Наиболее исследован-

ными ферментными аномалиями эритроцитов являются изменения содержания в них Г-6-ФД, глутатион редуктазы, аденизинтрифосфатов (АТФ), пируваткиназы и 2,3-дифосфоглицеромутазы. Особенно большое значение имеет широко распространенный и более всего изученный дефицит Г-6-ФД, являющийся причиной анемий и наблюдаемый иногда при анемиях, не связанных непосредственно с его недостаточностью: при талассемии, гипопластических состояниях, гемофилии (Репина, 1965, и др.).

Дефицит Г-6-ФД передается наследственно как кодоминантная мутация, связанная с женской половой хромосомой X. У женщин-гетерозиготов, получающих в двух X-хромосомах один нормальный и один патологический ген, имеет место лишь незначительное уменьшение активности фермента, не вызывающее нарушений жизненного цикла эритроцита. Только при наследовании патологических генов от обоих родителей, т. е. у женщин-гомозиготов, возникает существенный дефицит Г-6-ФД. У мужчин же, обладающих лишь одной X-хромосомой, полученный от матери патологический ген, сцепленный с этой хромосомой, вызывает резкий дефицит фермента. Поэтому мальчики страдают дефицитом Г-6-ФД значительно чаще, чем девочки; если долю больных среди мужчин обозначить через  $p$ , то у женщин она будет равна приблизительно  $p^2$ . Следует отметить, что и в норме содержание фермента Г-6-ФД в эритроцитах значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами; поэтому даже у женщин-гомозиготов дефицит фермента сказывается в меньшей степени, чем у мужчин (Sabine, 1963).

Дефицит Г-6-ФД распространен очень широко. Он встречается почти во всех странах света, но чаще всего в Экваториальной Африке и Средиземноморье, особенно в Италии. По данным Siniscalco с соавт. (1961), в некоторых районах Сардинии количество мужчин с дефицитом этого фермента достигает 34%. Bernard и Ruffie (1966) считают, что общее количество людей с ферментными аномалиями эритроцитов, основными из которых является недостаток Г-6-ФД, превышает 100 млн. Однако пока еще не имеется точной статистики по большинству районов мира, тем более что не представляется возможным учесть несомненно большое число женщин-гетерозиготов, клинически и гематологически нормальных, но являющихся носителями патологического гена. Математический анализ показывает, что при доле  $p$  лиц с дефицитом фермента среди мужчин относительное количество этих женщин должно быть теоретически равно  $2p(1-p)$ .

В последние годы обнаружен значительный наследственный полиморфизм фермента Г-6-ФД — выявлены различные его типы, отличающиеся по электрофоретической подвижности, биохимическим свойствам, степени активности. Путем электрофореза выделен тип *A* с большой и тип *B* с малой электрофоретической подвижностью. Другие типы фермента, имеющие весьма ограниченное распространение, обозначают по наименованиям городов или местностей, в которых они были впервые открыты. Однако отличия в клинических проявлениях установлены до настоящего времени только для типов *A* и *B*.

Дефицит Г-6-ФД типа *A* является относительно умеренным, как правило, сохраняется 10—20% нормального его количества при нормальном содержании в лейкоцитах и тканевых клетках. При дефиците же фермента типа *B* имеется резкое снижение его количества, доходящее до полного исчезновения, и значительно сокращается содержание в лейкоцитах и тканевых клетках (Porter и Boyer, 1963).

Вопрос о распространении различных типов Г-6-ФД среди народов еще недостаточно изучен. По современным данным, у негров мужчин встречается как тип А, так и тип В, а у женщин также тип АВ, но дефицит фермента наблюдается у них только при типе А. Что же касается остальных народов, то у них встречается, по-видимому, только тип В и дефицит фермента имеет место и при этом типе.

В соответствии с различными типами фермента Г-6-ФД дефицит его проявляется неодинаково в разных районах и у разных людей. Легкая и умеренная степень Г-6-ФД-недостаточности встречается у негров (Marks и Gross, 1959; McCurdy с соавт., 1966). В нормальных условиях она практически не влияет на длительность жизни эритроцитов, но под воздействием некоторых лекарственных, преимущественно противомаларийных, и химических препаратов приводит к развитию выраженной, но самоизлечивающейся анемии. Более тяжелую форму описали у жителей Средиземноморья Marks и Gross (1959); Ben Ishay и Isak (1964) и другие авторы. При ней анемия возникает при более широком круге лекарственных препаратов, а также под влиянием растительных веществ и не самоизлечивается. Усиленный гемолиз может возникнуть при этой форме и под влиянием инфекции. Наконец, при более резком дефиците фермента, наблюдаемом у европейцев, кроме жителей Средиземноморья, продолжительность жизни эритроцитов сокращена даже при отсутствии вредных лекарственных, химических или растительных веществ и развивается так называемая наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия (Newton и Bass, 1958; Zinkham и Lenhard, 1959; Kirkman и Riley, 1961). При умеренных и тяжелых формах дефицита Г-6-ФД возможно возникновение гемолитической болезни у новорожденных, требующее обменного переливания крови.

Дефицит Г-6-ФД является в общем неблагоприятной мутацией и его относительно широкое распространение может быть связано с наличием репродуктивных преимуществ у носителей этой мутации по отношению к остальному населению. Высказывается предположение, что таким преимуществом является меньшая подверженность людей с дефицитом Г-6-ФД трехдневной малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum* (В. П. Эфроимсон, 1964, 1966; Р. Б. Джавадов, 1966; Р. Б. Джавадов с соавт., 1966; Choremis с соавт., 1962, и др.). Эта гипотеза подтверждается приблизительным совпадением зон распространения дефицита фермента и малярии. Однако защитное действие дефицита фермента по отношению к малярии еще окончательно не доказано. Следует также иметь в виду, что репродуктивные преимущества носителей рассматриваемой аномалии могли бы быть и крайне незначительными, поскольку клинические ее проявления не очень тяжелы и связаны с воздействием редко встречающихся факторов, особенно в прошлые годы, когда еще не применялись вызывающие гемолиз медикаменты. Не исключено, что распространение дефицита Г-6-ФД, совпадающее в основном с эндемическими районами тяжелых гемоглобинопатий, связано с указываемым некоторыми авторами более легким протеканием этих гемоглобинопатий при одновременном дефиците фермента (Ю. Н. Токарев, 1966; Lewis и Nathorn, 1963, и др.).

Нарушение восстановления глутатиона может быть обусловлено и некоторыми другими значительно реже встречающимися ферментопатиями. К ним относятся наследственное снижение количества глутатионредуктазы (Lohs и Waller, 1962) и дефицит 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы (Dern с соавт., 1966). Возможен также дефицит самого глутатиона,

вызывающий несфероцитарную гемолитическую анемию (Prins с соавт., 1966).

Другой группой ферментных аномалий является недостаточность ферментов, участвующих в образовании АТФ. Наиболее известен среди них дефицит фермента пируваткиназы. Он вызывает нарушение утилизации глюкозы на стадии дефосфорилиации фосфоэноловой кислоты в пирувоградную, резко снижая тем самым уровень АТФ. Последствием отрицательного баланса АТФ в эритроцитах является нарушение их нормального энергетического баланса, быстрое накопление натрия, невозможность сохранения двояковогнутой формы эритроцитов и другие процессы, приводящие к сокращению длительности их жизни (Zipursky, 1962). Нормальное разрушение состарившихся эритроцитов также обусловлено в значительной мере понижением в них уровня АТФ.

Недостаточность пируваткиназы представляет собой наследственную аномалию эритроцитов, обусловленную аутосомным кодоминантным геном (De Grushy с соавт., 1960). У гетерозиготов сохраняется лишь около половины нормального количества фермента, что не вызывает, однако, никаких клинических проявлений заболевания. У гомозиготов содержание пируваткиназы настолько незначительно, что нарушается нормальная жизнедеятельность эритроцитов и развивается норма- или макроцитарная нормохромная гемолитическая анемия (Tanasa с соавт., 1962).

Количество описанных в литературе случаев анемии, вызванной дефицитом пируваткиназы, недостаточно для того, чтобы иметь возможность судить о степени распространения и причинах этой аномалии. До настоящего времени она была обнаружена только у европейских народов или их потомков (Bernard и Ruffie, 1966).

Снижение количества АТФ наблюдается также при недостатке в эритроцитах 2,3-дифосфоглицеромутазы (Bowlder и Prankerd, 1964) и при дефиците триозофосфатизомеразы (Schneider с соавт., 1965).

Дефицит Г-6-ФД, пируваткиназы и некоторых других ферментов проявляется резко лишь в безъядерных клетках-эритроцитах; в лейкоцитах же он выражен в значительно меньшей степени. Это связано с тем, что синтез ферментов происходит в ядерных клетках, в частности в предстадиях эритроцитов в костном мозге. Поэтому эритроциты людей, страдающих ферментными аномалиями, поступают в периферическую кровь хотя и с пониженным, но, как правило, все же с достаточным для нормального их функционирования количеством фермента. По мере же старения патологических эритроцитов их ферментативные запасы быстро истощаются и в некоторых условиях может развиваться тяжелая гемолитическая анемия. В ядерных клетках-лейкоцитах происходит, по-видимому, синтез дефицитных или заменяющих их ферментов, что обеспечивает сохранение нормального жизненного цикла этих клеток (Bernard и Ruffié, 1966).

Рассмотренными наследственными ферментными аномалиями эритроцитов отнюдь не исчерпываются возможные нарушения их ферментных систем. За последнее десятилетие был обнаружен ряд таких нарушений. Влияние некоторых из них на возникновение различных анемических состояний удалось установить и тем самым прояснить патогенез этих состояний. Другие ферментативные отклонения, по-видимому, не вызывают функциональных расстройств и представляют главным образом теоретический интерес, особенно с генетической и антропологической точки зрения. Не подлежит сомнению, что в дальнейшем будут открыты и новые ферментопатии эритроцитов, которые, может быть, позволят еще больше расширить понимание сущности многих гемолитических анемий.



## 2. НАСЛЕДСТВЕННАЯ СФЕРОЦИТАРНАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

**Общие сведения.** Среди анемий, обусловленных аномалиями эритроцитов, наиболее распространенной в СССР является наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия, или, короче, наследственный сфероцитоз. Эту болезнь описали еще в 1871 г. Vanlair и Masius, но подробное и всестороннее освещение ее дали впервые О. Минковский в 1900 г. и Chauffard в 1907 г., вследствие чего ее часто называют анемией Минковского — Шоффара. Аномалии эритроцитов при наследственном сфероцитозе заключаются во врожденных дефектах структуры, приводящих к быстрой их сферуляции в циркулирующей крови и преждевременному разрушению в селезенке. Вследствие сокращения длительности жизни эритроцитов развивается анемия, тяжесть которой бывает самой различной. Она зависит от соотношения между степенью гемолиза и интенсивностью компенсаторного эритропоэза, весьма высокой при этой анемии.

Заболевание является наследственным и передается по доминантному типу, не сцепленному с полом. В отличие от большинства других наследственных гемолитических анемий сфероцитарная анемия может в полной мере проявляться у гетерозигот, т. е. при наследовании аномалии только от одного из родителей. Хотя этот вид анемии не является редким, достоверная гомозиготная ее форма до сих пор еще не была описана (Dacie, 1960). Нам также ни разу не встречался ребенок, страдающий наследственным сфероцитозом, у обоих родителей которого были бы обнаружены признаки этого заболевания. Вполне вероятно, что гомозиготное состояние при наследственном сфероцитозе несовместимо с жизнью и гомозиготы погибают еще до рождения.

По обычным законам генетики около половины детей людей с наследственным сфероцитозом должны были бы страдать той же болезнью. Однако в действительности доля больных несколько меньше одной трети. Кроме того, описаны случаи рождения детей со сфероцитозом от родителей, считающихся здоровыми. Эти отклонения от законов генетики не нашли до настоящего времени полного объяснения. Можно лишь предположить, что они связаны либо с неполной доминантностью гена сфероцитоза, либо с возможностью практически бессимптомного протекания сфероцитоза, из-за которого в некоторых случаях трудно обнаружить его у родителей или детей больного. Известную роль может играть также гибель больных детей до рождения или сразу же после рождения, до постановки диагноза.

Быстрая сферуляция эритроцитов и интенсивное разрушение сферулированных эритроцитов в селезенке связаны не с патологией селезенки, а с аномалиями самих эритроцитов. Это было неоднократно показано упомянутыми выше исследованиями путем переливания меченых эритроцитов от больного сфероцитозом здоровому реципиенту. Было также показано изменение физических свойств патологических эритроцитов — уменьшение их механической и осмотической резистентности и ускорение аутогемолиза эритроцитов больного как в собственной его плазме, так и в плазме здорового донора. Тем не менее быстрое и преждевременное разрушение эритроцитов происходит именно в селезенке и удаление ее сразу же нормализует длительность жизни эритроцитов; нормальна она и у эритроцитов больного, перелитых не страдающему сфероцитозом донору, подвергавшемуся по какому-либо поводу спленэктомии.

Роль селезенки в разрушении эритроцитов, весьма велика, так как разрушение нормально состарившихся эритроцитов происходит преимущественно в селезенке. Оно осуществляется в основном путем эритрофагоцитоза в селезеночных синусах эндотелиальными клетками малых артериол и другими мобильными макрофагами в красной пульпе. Селезенка имеет циркуляцию с открытыми концами артериальных капилляров, которые выбрасывают кровь в красную пульпу, откуда клетки выходят в венозную циркуляцию через синусоиды. Селезеночная васкулярная система приводит красные клетки в соприкосновение с эритрофагами, которые захватывают эритроциты, преимущественно старые и поврежденные.

Как известно, в процессе старения нормальных эритроцитов форма их постепенно меняется от двояковогнутой дисковой к сфероидной. Сферическая форма считается предгемолитическим состоянием эритроцитов, подобно тому, как это имеет место при исследовании их осмотической стойкости *in vitro*. При наследственном сфероцитозе процесс перехода к сфероподобной форме происходит намного быстрее, чем в норме, и значительная часть эритроцитов приобретает такую форму. Поэтому высказывается предположение, что сферуляция и является причиной гибели эритроцитов в селезенке, так как они с трудом проходят через венозные синусы и задерживаются в селезеночной пульпе (И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, 1962). Однако Crosby (1966) показал, что это предположение, несмотря на его правдоподобность, не соответствует действительности. Путем кровопусканий он вызывал железодефицитную анемию у 2 больных наследственным сфероцитозом, вследствие чего их эритроциты стали гипохромными и тонкими. Тем не менее интенсивность их разрушения не уменьшилась по сравнению с периодом, предшествовавшим развитию железодефицитной анемии. Следовательно, гибель сферулированных эритроцитов не связана с их толщиной. По-видимому, причина доступности сфероцитов фагоцитозу в селезенке заключается в метаболическом износе, приводящем к изменениям структуры мембраны эритроцитов.

В связи с тем, что спленэктомия нормализует длительность жизни эритроцитов при наследственном сфероцитозе, возникают два важных вопроса: почему не наблюдается увеличения длительности жизни эритроцитов сверх нормальной после спленэктомии у лиц, не страдающих заболеваниями системы крови, и почему спленэктомия остается безрезультатной при некоторых гемолитических анемиях, вызванных иными, чем при сфероцитозе, аномалиями эритроцитов. Ясно, что, кроме селезенки, имеются и другие органы ретикуло-эндотелиальной системы, способные разрушать эритроциты, но только в том случае, если они повреждены в большей степени, чем при наследственном сфероцитозе. Поэтому при заболеваниях, при которых поражения эритроцитов настолько велики, что они могут быть разрушены, еще до наступления естественного старения, не только в селезенке, но и в других органах ретикуло-эндотелия спленэктомия остается безрезультатной. При наследственном же сфероцитозе поражения эритроцитов, по-видимому, достаточны для их разрушения в селезенке, но недостаточны для их уничтожения в других органах; в них эритроциты могут быть фагоцитированы лишь после дальнейших нарушений их структуры, когда они приблизятся к предельному возрасту нормальных эритроцитов.

Что же касается вопроса о том, увеличивается ли длительность жизни эритроцитов после спленэктомии у людей, не страдающих заболеваниями

системы крови, то здесь, казалось бы, требуется дополнительное время для достижения эритроцитами той степени износа, при которой они уже могут бы разрушены не в селезенке. Не исключено, что такое увеличение длительности жизни, хотя бы на несколько суток, действительно имеет место, но при современной сравнительно малой точности методов определения продолжительности жизни эритроцитов и малом количестве людей, спленэктомированных не в связи с заболеваниями системы крови, не удастся пока уловить это, вероятно, небольшое увеличение (Е. Н. Мосягина и соавт., 1968).

При наследственном сфероцитозе сферическая форма не наблюдается у предстаций эритроцитов в костном мозгу. Эритроциты, поступающие в кровь из кроветворных органов, также не являются сфероцитами, поскольку средний диаметр ретикулоцитов мало отличается при сфероцитозе от нормального. Следовательно, сферуляция эритроцитов происходит в циркулирующей крови, но осуществляется значительно быстрее, чем в норме. Эта ускоренная сферуляция не связана с селезенкой, так как спленэктомия не изменяет ни размеры, ни форму, ни физические свойства патологических эритроцитов. Основной дефект эритроцитов обусловлен какой-то до сих пор не установленной наследственной аномалией, может быть, даже ферментной.

В литературе встречаются противоречивые сведения о возможных ферментных аномалиях эритроцитов при наследственном сфероцитозе. Так, Motulsky с соавторами (1954), Prankred с соавторами (1955), Tabechian с соавторами (1956) обнаружили ненормальности в процессе гликолиза сфероцитов, которые, по их мнению, могут быть связаны с недостаточной концентрацией фермента эналазы. Kates и соавторы (1961) нашли пониженное содержание фосфатидилэтоламина в сфероцитах. Было также отмечено нарушение метаболизма углеводов, приводящее к замедлению регенерации высокоэнергетичных фосфатных соединений. Однако Zipursky (1962) полагает, что данные всех этих работ еще не окончательно апробированы и что до сих пор еще не обнаружено явных биохимических или метаболических аномалий эритроцитов при наследственном сфероцитозе. Тем не менее следует согласиться с Dacie (1960) в том, что основа патологии наследственного сфероцитоза заключается в наследственных ферментных дефектах эритроцитов, хотя в настоящее время эти дефекты еще недостаточно изучены и полностью не выявлены.

**Кровь и костный мозг.** Вследствие поступления в циркулирующую кровь неполноценных эритроцитов снижается общее количество эритроцитов и гемоглобина, т. е. развивается анемия. Несмотря на несомненный качественный дефект эритропоэза, выражающийся в продукции неполноценных эритроцитов, в количественном отношении эритропоэз при наследственном сфероцитозе остается ненарушенным. Поэтому при не слишком большом снижении средней длительности жизни эритроцитов общее их количество в крови остается близким к нижним границам нормы. В подобных случаях можно говорить о компенсированной гемолитической анемии, при которой болезнь протекает практически бессимптомно и часто остается нераспознанной.

В большинстве случаев хронического течения наследственной сфероцитарной анемии средняя длительность жизни эритроцитов сокращается до 8—12 суток и количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови колеблется от 2,5 до 4 млн., а уровень гемоглобина от 7 до 11 г%. Иногда длительность жизни эритроцитов бывает значительно меньше и резко падает уровень эритроцитов. Нам приходилось наблюдать случаи наследственного сфе-

роцитоза у детей с сокращением средней длительности жизни эритроцитов до 5—6 и даже до 2—3 суток и падением количества эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  до 1—1,5 млн.

Усиление эритропоэза проявляется в периферической крови в увеличении количества ретикулоцитов. При уровне эритроцитов 3—4 млн. в  $1 \text{ мм}^3$  относительное количество ретикулоцитов увеличивается до 30—50‰, что соответствует 100 000—200 000 ретикулоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови. При резком же снижении уровня эритроцитов до 1—1,5 млн. в  $1 \text{ мм}^3$  количество ретикулоцитов достигает 400 000—600 000 в  $1 \text{ мм}^3$ , а относительное количество повышается до 500‰ и более. Следует отметить, что эритропоэз увеличивается в меньшей степени, чем общее количество ретикулоцитов, так как они вымываются из костного мозга в кровь в менее зрелом по сравнению с нормой состоянии и срок их созревания в периферической крови существенно увеличивается. В связи с усиленным и крайне напряженным эритропоэзом в крови встречаются полихроматофильные клетки и нормобласты.

Эритроциты при сфероцитарной анемии нормохромные — цветной показатель нормальный. Средний диаметр эритроцитов значительно меньше нормы вследствие их сферуляции. Это давало повод говорить о микроцитарном характере эритроцитов и применять термин «наследственный микросфероцитоз». Однако этот термин неверен, так как в действительности сфероциты не являются микроцитами, поскольку их объем не только не меньше, но даже заметно больше нормального и составляет 110—130 мк.

Характерна кривая Прайс-Джонса при наследственном сфероцитозе (см. рис. 5, кривая 2); эта кривая, начинаясь при тех же, что и в норме, начальных больших значениях диаметров эритроцитов, значительно расширена влево, в область малых диаметров. Обнаруживающийся в связи с этим анизозитоз объясняется нормальными размерами эритроцитов, поступающих из костного мозга в кровь, и быстрым уменьшением их диаметров вследствие сферуляции. Средний диаметр эритроцитов при наследственном сфероцитозе колеблется от 5,8 до 6,4 мк при норме 7,2 мк, а средняя толщина от 2,5 до 3,2 мк при норме 2 мк. Особенно показательным является сферический индекс, который колеблется при сфероцитозе от 2,0 до 2,5, в то время как нормальное его значение равно 3,2—4,5.

Сфероциты проявляются на окрашенных мазках в виде маленьких клеток с интенсивной окраской без обычной для нормальных эритроцитов бледности в центре (рис. 19, см. также рис. 6). Они особенно хорошо дифференцируются при микроскопическом исследовании взвеси эритроцитов между предметным и покровным стеклами в затемненном поле. Когда сфероцит поворачивается, его очень легко отличить от нормального эритроцита. Относительное количество сфероцитов бывает различным, в среднем около 25%, хотя нередко они составляют большинство красных клеток. Следует отметить, что сфероциты встречаются не только при наследственном сфероцитозе, но и при некоторых приобретенных гемолитических анемиях.

Одним из наиболее характерных свойств сфероцитов является их меньшая по сравнению с нормой осмотическая резистентность. Минимальная резистентность эритроцитов больного сфероцитарной анемией соответствует раствору NaCl 0,6 — 0,7 вместо  $0,48 \pm 0,07$  в норме, а максимальная 0,4 — 0,44, в то время как в норме она равна  $0,32 \pm 0,06$ . Особенно наглядно выявляются изменения осмотической резистентности, если определять ее через 24 часа инкубации крови при температуре 37°. Наряду с осмотической резистентностью понижена и механическая (Л. М. Фрид-

ман, 1956). А. И. Воробьев (1960) считает, что характерной для наследственной сфероцитарной анемии является значительно растянутая вправо кислотная эритрограмма.

Эритроциты больных наследственным сфероцитозом быстрее, чем нормальные, разрушаются при аутогемоллизе *in vitro*; в то время как через 48 часов лизируется не более 5% эритроцитов здоровых людей, за этот же период разрушается около 50% эритроцитов, взятых у больного сфероцитозом. Интенсивность гемолиза *in vitro*, как правило, соответствует осмотической хрупкости эритроцитов. Selwyn и Dacie (1954) считают усиление

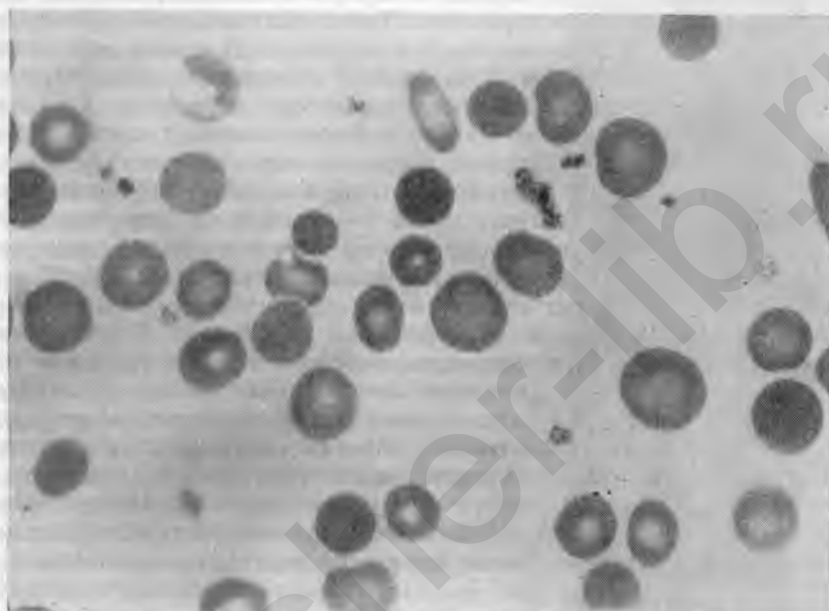


Рис. 19. Периферическая кровь при наследственном сфероцитозе.

гемолиза *in vitro* результатом дефектов мембраны эритроцитов, которая разрушается быстрее, чем в норме. Характерным для наследственного сфероцитоза является замедление аутогемолиза при добавлении к крови перед инкубацией большого количества глюкозы.

В связи с повышенным распадом эритроцитов у больного наследственным сфероцитозом, естественно, повышено содержание билирубина плазмы, но обычно не более чем до 4—6 мг%, а также уробилиногена кала и мочи. Несколько повышается содержание железа в плазме за счет железа, освобождающегося из-за уменьшения количества эритроцитов. Smith (1960) сообщает о том, что при сфероцитозе иногда наблюдается до сих пор не объясненное уменьшение объема крови, так как при снижении количества эритроцитов не происходит соответствующего увеличения объема плазмы. Из-за этого несколько вуализируется анемия, поскольку ее определяют по количеству эритроцитов или гемоглобина в единице объема крови.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов не выходит за пределы нормы. Лишь после гемолитических кризов количество лейкоцитов увеличивается, обычно со сдвигом влево.

Картина костного мозга является обычной для пролиферативных гемолитических анемий (рис. 20). В нем наблюдается интенсивная эритроидная реакция нормобластического типа. Вследствие эритроидной гиперплазии уменьшается миелоидноэритроидное отношение, особенно у детей, у которых до 70—80% всех клеток являются эритроблестами. Наряду с костномозговым развивается и экстрамедулярный эритропоэз в различных органах.

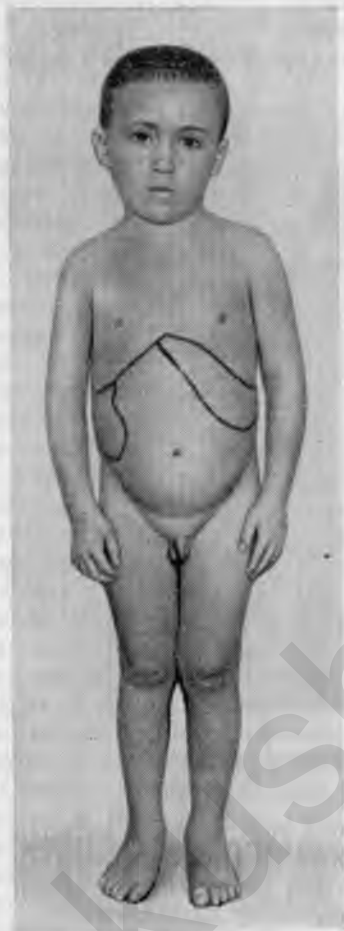


Рис. 21. Ребенок с большой селезенкой, страдающий наследственным сфероцитозом.

При наследственном сфероцитозе хроническое течение болезни прерывается иногда кризами. При гемолитических кризах резко снижается длительность жизни эритроцитов, иногда до 1—2 суток, что приводит к падению количества эритроцитов до 1—1,5 млн. в  $1 \text{ мм}^3$ . Особенно опасны гипопластические кризы, рассмотренные в главе VI. Несмотря на то что гипопластические кризы длятся всего лишь 8—12 дней, для спасения ребенка приходится прибегать к трансфузиям крови, дающим ему возможность пережить период криза.

**Клиническая картина.** Наследственный сфероцитоз обнаруживается у разных людей в различные периоды жизни: у некоторых с рождения, у других в детском возрасте и, наконец, иногда во взрослом состоянии. Поздний диагноз связан в большинстве случаев с легким течением заболевания, привычкой больного к своему состоянию или незнанием им своего состояния здоровья (Cazal, 1957). Характерные черты и течение заболевания зависят от его тяжести, в особенности от степени анемизации и возраста больного. Классическая клиническая триада — анемия, желтуха и спленомегалия — может быть отнесена только к тяжелым и средне-тяжелым формам сфероцитоза у детей старшего возраста и у взрослых. В более легких случаях и у детей младшего возраста клиника этого заболевания может быть в значительной мере иной.

При выраженных формах наследственного сфероцитоза у не очень маленьких детей желтуха и спленомегалия, действительно, являются наиболее частыми и четкими симптомами болезни. При желтухе наблюдается также пигментирование мочи и кала. Селезенка обычно сильно увеличена (рис. 21) и прощупывается ниже реберной дуги, а иногда достигает уровня пупка; в некоторых случаях отмечается чувство давления в области селезенки. Часто встречающимися признаками являются вялость и слабость, легкая утомляемость, отсутствие аппетита, боль в животе, одышка, сердцебиение, субфебрильная температура. Степень анемии чаще всего не настолько велика, чтобы вызывать серьезные и опасные симптомы. Тем не менее

наблюдаются сердечные шумы, свойственные анемической гипоксии, а также адинамия, головокружение, сердцебиение.

Вследствие повышенного выделения билирубина могут образоваться камни в печени и возникнуть печеночные колики. Они встречаются у детей старшего возраста — старше 10 лет и в юношеском возрасте, так как для их образования требуется значительное время. Язвы на голених наблюдаются также только у детей старшего возраста и то сравнительно редко.

При раннем начале и длительном течении заболевания возможны изменения скелета, вызванные огромной эритроидной костномозговой гиперплазией. Наиболее частым является утолщение лобной и других костей черепа, приводящие к своеобразному изменению его формы, так называемому башенному черепу. Встречаются широко расставленные глаза, косоглазие, широкая переносица, высокое стояние неба, нарушения зубного ряда. Однако в настоящее время благодаря своевременному лечению эти симптомы, для развития которых требуется известное время, наблюдаются реже, чем в прошлые годы.

У детей с тяжелой анемией, заболевших в раннем возрасте, может задерживаться физическое и умственное развитие.

При кризах симптомы болезни резко усиливаются: повышается температура, возникает восковая бледность, появляется тошнота и рвота, а также резкая слабость. Значительное снижение количества эритроцитов может привести к тяжелой гипоксии с тахикардией, одышкой, сердечной недостаточностью, потерей сознания.

Патоморфологические изменения связаны, как и при других анемиях, с резко увеличенным гемолизом и значительным усилением эритропоэза. Гиперплазия костного мозга захватывает все костномозговые полости, отмечаются также очаги экстрамедулярного кроветворения в селезенке и печени, хотя и не очень значительные. Селезенка увеличена, с плотной капсулой, часто с рубцами от инфарктов, с более коричневатой, чем в норме, окраской. Красная пульпа нафарширована эритроцитами. Синусы пусты, а эндотелиальные клетки, которые образуют их стенки, гипертрофированы и количество их увеличено. Встречаются кристаллы метгемоглобина или билирубина, а также отложения гемосидерина. Печень содержит гемосидерин в паренхиматозных и купферовских клетках, желчный осадок в капиллярах. У детей старшего возраста и у взрослых находят нередко камни в печени и желчном пузыре.

Наследственный сфероцитоз может обнаруживаться и у новорожденных, но проявления его в этом случае иные, чем у детей старшего возраста. Вследствие свойственного новорожденным макроцитоза и большого содержания фетального гемоглобина в эритроцитах осмотическая резистентность эритроцитов не только не понижена, но даже несколько повышена. Вначале количество сфероцитов невелико и увеличивается только через несколько недель. Несмотря на интенсивный гемолиз, анемия вначале незначительная. Большей частью довольно сильно выражена желтуха. Селезенка не увеличена.

Наибольшую опасность для новорожденных и детей первых недель жизни представляет вызванная повышенным гемолизом билирубинемия. Высокий уровень непрямого билирубина в крови, обладающего токсическими свойствами, представляет серьезную угрозу для жизни ребенка. Вследствие ферментативной незрелости печени детей, в первые дни жизни не происходит переход непрямого билирубина в нетоксичный прямой и возникает опасность ядерной желтухи — тяжелого поражения нервной

системы. Угроза ядерной желтухи возникает тогда, когда уровень непрямого билирубина в плазме достигает 20—25 мг%. В этих случаях приходится прибегать к обменному переливанию крови, при котором удаляется кровь с избытком билирубина и дефектными эритроцитами и заменяется кровью здорового донора с эритроцитами, имеющими нормальную продолжительность жизни. Благодаря этому обеспечивается на некоторое время достаточно высокий уровень гемоглобина в организме и уменьшается гемолиз, а тем самым и интенсивность образования билирубина.

**Диагноз, лечение и прогноз.** Диагноз наследственного сфероцитоза ставится на основании следующих основных признаков заболевания: анемии, сфероцитоза и характерной кривой Прайс-Джонса, пониженной осмотической резистентности эритроцитов, усиленного аутогемолиза *in vitro*, ретикулоцитоза, отрицательных результатов тестов Кумбса, спленомегалии, желтухи, в некоторых случаях — аномалий скелета. Полезен в диагностическом отношении семейный анамнез, хотя невозможность обнаружить признаки болезни у родителей или других родственников больного не исключает диагноз наследственного сфероцитоза. Несмотря на достаточность всех или хотя бы части этих признаков для диагноза, легкие формы наследственного сфероцитоза нередко остаются нераспознанными в течение многих лет, так как отсутствуют субъективные жалобы, а большинство перечисленных показателей не исследуется обычно при отсутствии подозрений на заболевание системы крови. Болезнь обнаруживается либо при неожиданно наступившем кризе или болевых проявлениях, либо же в связи с установлением сфероцитоза у кого-нибудь из родственников больного.

Более сложен дифференциальный диагноз у новорожденных, у которых может отсутствовать часть характерных признаков наследственного сфероцитоза и клиническая картина напоминает гемолитическую болезнь новорожденных, физиологическую желтуху новорожденных, врожденную несфероцитарную гемолитическую анемию и некоторые другие заболевания. Однако уже через несколько недель начинают проявляться специфические признаки наследственного сфероцитоза, а до этого угрожающим жизни может явиться лишь повышенное содержание в крови непрямого билирубина, при котором, независимо от природы заболевания, рекомендуется обменное переливание крови.

Выдающимся успехом гематологии являются блестящие результаты хирургического лечения наследственного сфероцитоза посредством спленэктомии. После спленэктомии наступает полное и стойкое клиническое выздоровление — практически нормализуется интенсивность разрушения и образования эритроцитов, прекращается анемия, исчезает билирубинемия, желтуха и другие внешние проявления болезни. Спленэктомия не изменяет основные свойства эритроцитов — быструю сферуляцию, пониженную осмотическую резистентность, повышенную чувствительность к аутогемолизу, но эти свойства уже не приводят к резкому уменьшению продолжительности их жизни. Хотя принято считать, что жизнеспособность эритроцитов полностью нормализуется после спленэктомии, по нашим исследованиям, продолжительность их жизни остается все же несколько ниже нормы, но не настолько, чтобы вызвать заметную анемию и связанные с ней клинические симптомы.

И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1962), Mac Elfresh (1962) и другие авторы сообщают, что после спленэктомии количество сфероцитов не только не снижается, но даже несколько увеличивается, так как сферо-





Рис. 20. Костный мозг при наследственном сфероцитозе.

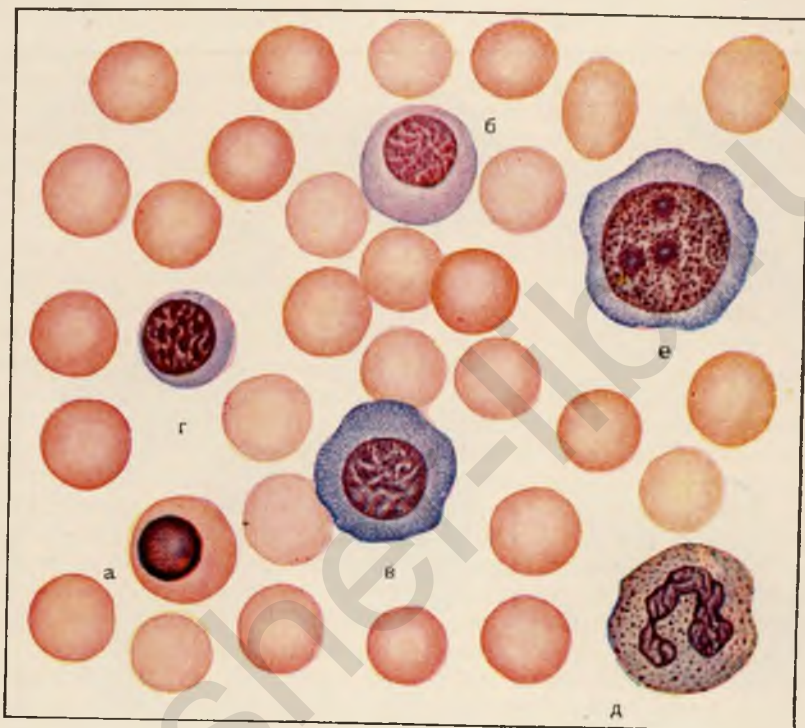


Рис. 30. Периферическая кровь при гемолитической болезни новорожденных по резус-фактору.

а — олеофильный нормобласт; б — полихроматофильный нормобласт; в — базофильный нормобласт; г — лимфоциты; д — сегментоядерный нейтрофил; е — проэритробласт.

циты, погибавшие до спленэктомии в селезенке, продолжают циркулировать в крови. По этой же причине может еще несколько снизиться в связи со спленэктомией осмотическая резистентность эритроцитов. Отмечаемая некоторыми авторами (например, Heilmeyer и Wegemann, 1951) временная полиглобулия после спленэктомии была объяснена нами (Е. Н. Мосягина, 1962) путем математического анализа, возникновением медленно затухающего колебательного процесса нормализации уровня эритроцитов. Этот процесс несколько напоминает рассмотренный выше в главе V процесс постгеморрагического восстановления.

Результаты спленэктомии настолько убедительны, что ее следует признать основным методом лечения наследственного сфероцитоза. От нее не следует отказываться даже при легком течении заболевания, так как усиленный гемолиз и эритропоэз и хроническая анемия могут привести к задержке физического и умственного развития ребенка и к возникновению осложнений, особенно вследствие опасности тяжелых кризов, угрожающих жизни ребенка. Летальность же от спленэктомии при современном уровне детской хирургии незначительна (Л. А. Дурнов, 1962).

Несмотря на несомненные показания к спленэктомии, следует все же иметь в виду, что она представляет собой серьезное хирургическое вмешательство, далеко не безразличное для детского организма. После спленэктомии уменьшается сопротивляемость организма инфекциям, что особенно опасно для детей младшего возраста. Поэтому возникает важный вопрос о том, начиная с какого возраста можно рекомендовать производить спленэктомию, тем более что спленэктомия редко бывает срочно необходимой по жизненным показаниям.

Можно согласиться с мнением Mac Elfresh (1962) о целесообразности спленэктомии начиная с 5-летнего возраста. При этом должно быть обеспечено тщательное гематологическое наблюдение за больным ребенком до спленэктомии, чтобы вовремя обнаруживать снижение количества эритроцитов и возникновение кризов и своевременно купировать их трансфузиями крови. В то же время после спленэктомии, особенно в течение первых трех лет после операции, должно быть обращено особое внимание на защиту от инфекций с широким применением в случае необходимости антибиотиков.

Трансфузии крови показаны во время гемолитических и апластических кризов — при своевременном их применении ребенок может быть безопасно проведен через весь период криза. Переливание крови полезно также в предоперационном периоде для подготовки ребенка к спленэктомии (В. В. Катков и соавт., 1965).

Несмотря на желательность консервативной терапии наследственного сфероцитоза, до настоящего времени еще не удалось создать подобные методы лечения. Все современные антианемические препараты неэффективны.

Поскольку спленэктомия дает стойкое клиническое выздоровление, прогноз наследственного сфероцитоза при правильном и своевременном лечении, безусловно, благоприятный. Угроза для жизни у новорожденных и во время кризов в значительной мере устраняется своевременными трансфузиями крови.

Для иллюстрации течения наследственного сфероцитоза приводим следующую историю болезни.

Марина Я. поступила в гематологическую клинику Института педиатрии АМН СССР 7/X 1963 г. с жалобами на слабость, раздражительность, желтушное окрашивание кожи.

В семейном анамнезе у прабабушки по линии матери отмечалось периодическое появление желтухи.

Девочка родилась недоношенной на 3 недели. Вес при рождении 2400 г. Во время беременности у матери был токсикоз. При рождении у девочки была асфиксия. Желтушность кожных покровов при рождении. На грудном вскармливании до года. С рождения плохо прибавляла в весе. Перенесла несколько раз грипп, бронхит.

Настоящее заболевание у девочки отмечается с рождения, однако диагноз гемолитической анемии поставлен только в возрасте 2 месяцев, когда развился тяжелый гемолитический криз со снижением Hb до 4,5 г%.

Криз сопровождался высокой температурой, рвотой, потерей сознания. С этого времени заболевание приняло волнообразное течение с периодическими обострениями, во время которых усиливалась желтуха, анемия, увеличивалась печень и селезенка.

Во время очередного криза девочка поступила к нам. При поступлении состояние очень тяжелое, питание резко сниженное, кожа шафранно-зеленоватой окраски, лицо пастозное. Отмечены изменения в черепе — седловидный череп, запавшее переносье, высокое небо. В легких изменений не было. Тахикардия. Левая граница сердца расширена на 1,5—2 см. Тоны глухие. На всех точках выслушивался систолический шум. Живот резко увеличен в объеме. Печень и селезенка плотной консистенции, нижним полюсом спускаются в малый таз. Печень выступала из-под ребер на 8 см по сосковой линии. Размер селезенки по Курлову  $13 \times 17$  см.

Девочка раздражительна, выражение лица страдальческое, экзофтальм.

При гематологическом исследовании у больной была обнаружена резкая анемия: Hb 3 г%, эритроцитов 700 000 в  $1 \text{ мм}^3$ , лейкоцитов 16 000, сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов; РОЭ 40 мм в час, тромбоцитопения 45 500 в  $1 \text{ мм}^3$ , ретикулоцитоз  $50\%_{00}$ , снижение осмотической резистентности эритроцитов к гипотоническим растворам *in vitro* (0,85—0,56%), сфероцитоз при среднем диаметре эритроцитов 6,1 мк и сферическом индексе 1,3. В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение билирубина до 2,4 мг% с положительной прямой реакцией по ван ден Бергу, изменение пробы Вельтмана (сдвиг до 10-й пробирки), увеличение хлоридов (698 мг%), увеличение глобулинов до 20,7%. Костный мозг характеризовался эритронобластической реакцией до 55,8%.

На основании указанных данных у больной была диагностирована врожденная сфероцитарная гемолитическая анемия типа Минковского — Шоффара. Проводимое в клинике консервативное лечение (преднизолон, переливание крови) дало лишь некоторое улучшение состояния больной: основные же симптомы заболевания сохранились. В связи с этим 18/X 1963 г. по жизненным показаниям была произведена спленэктомия. Во время операции удалена также добавочная селезенка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Состояние девочки стало заметно улучшаться. Исчезла желтуха, уменьшилась печень, увеличился Hb до 10,6 г%, нормализовался билирубин. Улучшилась деятельность сердечно-сосудистой и нервной систем. Сфероцитоз и снижение осмотической резистентности эритроцитов сохранились. В клинике находилась 20 дней. Выписана домой 5/XI в удовлетворительном состоянии.

### 3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕСФЕРОЦИТАРНЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ И НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ОВАЛОЦИТОЗ

Наследственные несфероцитарные гемолитические анемии. Наряду с врожденным сфероцитозом встречаются наследственные гемолитические анемии без существенных морфологических аномалий эритроцитов, так называемые несфероцитарные гемолитические анемии, которые были впервые подробно описаны Duke и Young в 1938 г., а затем в 1939 г. Thompson. По данным Ю. И. Лорие (1961), эти анемии встречаются приблизительно в 10 раз реже врожденного сфероцитоза. Хотя их принято объединять под общим наименованием, они не представляют собой единой нозологической единицы, а включают несколько форм, различных как по этиологии, так и по клинике. Общими для всех этих форм являются усиление гемолиза, высокая компенсаторная активность эритропоэтической системы, нормальная осмотическая и механическая резистентность

предварительно не инкубированных эритроцитов. Практически важным отличием несфероцитарных анемий от сфероцитарной является малая эффективность, а в большинстве случаев даже безрезультатность спленэктомии.

Имеются основания полагать, что несфероцитарные гемолитические анемии обусловлены наследственными ферментными аномалиями эритроцитов; поэтому каждому виду ферментов теоретически должна была бы соответствовать своя форма анемии. Однако, исходя из клинических проявлений болезни и некоторых свойств эритроцитов больных людей, Selwyn и Dacie (1954) сочли целесообразным разделить несфероцитарные гемолитические анемии лишь на два типа, не закрывая возможности более детальной дифференциации этих заболеваний по мере дальнейшего накопления сведений об их этиологии и патогенезе. Это разделение производится главным образом по характеру протекания аутогемолиза эритроцитов *in vitro* и их осмотической резистентности после 24 часов инкубации при температуре 37°. Конечно, было бы правильнее классифицировать несфероцитарные анемии на основе патогенетического принципа по характеру ферментных аномалий, вызвавших усиление гемолиза.

При первой, по номенклатуре Selwyn и Dacie, форме осмотической резистентности эритроцитов нормальна или слегка повышена до инкубации и сохраняется нормальной также после 24-часовой инкубации в термостате. По сравнению с нормой несколько усилен аутогемолиз эритроцитов *in vitro*, но добавление глюкозы снижает его интенсивность. Снижает аутогемолиз также добавление АТФ. В отношении размеров эритроцитов чаще всего наблюдается нормоцитоз, изредка незначительный макроцитоз. При этой форме несфероцитарной гемолитической анемии обнаруживается дефицит фермента Г-6-ФД, пониженное содержание восстановленного глутатиона и меньшая его устойчивость (Mohler и Crackett, 1961).

Вторая форма несфероцитарной гемолитической анемии характеризуется нормальной до инкубации осмотической резистентностью эритроцитов, значительно снижающейся после 24 часов инкубации при 37°. Аутогемолиз значительно усилен, а через 48 часов инкубации резко выражен и не смягчается глюкозой, но ослабляется добавлением АТФ. При этой форме наблюдается, как правило, выраженный макропланоцитоз. Valentine с соавт. (1961) выявили у 3 человек, страдавших рассматриваемой формой несфероцитарной анемии, дефицит пируваткиназы и обнаружили у клинически здоровых родственников этих больных, являющихся, по видимому, гетерозиготами, пониженное содержание этого же фермента. Авторы пришли к выводу, впоследствии подтвержденному и другими исследователями (Brunetti с соавт., 1963; Bowman, 1963, и др.), что дефицит пируваткиназы является основой нарушения энергетического обмена и преждевременной гибели эритроцитов при этом заболевании. В некоторых случаях анемия может быть обусловлена дефицитом 2,3-дифосфоглицеромутазы, также приводящем к снижению уровня АТФ (Bowdler и Prankerd, 1962).

Поскольку ферментные аномалии эритроцитов являются наследственными, несфероцитарные гемолитические анемии различных форм наследуются по тому же типу, что и вызвавшие их развитие аномалии, рассмотренные в разделе 1 настоящей главы.

Механизм гемолиза при несфероцитарных анемиях еще окончательно не установлен. Можно предположить, что метаболические дефекты эритроцитов эквивалентны их преждевременному старению и, следовательно,

сокращают продолжительность их жизни. Исследования, проведенные путем переливания радиоактивно меченных эритроцитов, показали, что длительность жизни эритроцитов людей, больных несфероцитарными анемиями, сокращена до 12—30 суток как в крови самого больного, так и при переливании их нормальному реципиенту. В то же время эритроциты здорового донора в крови больного несфероцитарной анемией имеют нормальную продолжительность жизни (Motulsky, Crosby и Rappoport, 1954). Это доказывает, что причиной усиленного разрушения эритроцитов являются их внутренние дефекты. Однако у небольшой части больных оказалась несколько сокращенной также длительность жизни нормальных донорских эритроцитов, перелитых пациенту (Smiley и соавт., 1956; Krivit с соавт., 1956). Следовательно, в редких случаях усиление гемолиза вызвано не только аномалиями эритроцитов, но и внеэритроцитарными гемолизирующими факторами. Не исключено, что возникновение их связано с частыми трансфузиями крови, которые во многих случаях оказываются необходимыми для компенсации убыли эритроцитов.

Разрушение эритроцитов при несфероцитарной анемии происходит во всей ретикуло-эндотелиальной системе, а не концентрируется преимущественно в селезенке, как при наследственном сфероцитозе (Lewis и соавт., 1959), что может быть объяснено более значительными, чем при сфероцитозе, дефектами эритроцитов, в результате которых они становятся доступными фагоцитозу клетками не только селезенки, но и всего ретикуло-эндотелия. Это обстоятельство имеет чрезвычайно важное клиническое значение, так как резко снижает эффективность спленэктомии.

Клинические симптомы наследственной несфероцитарной анемии во многом напоминают основные симптомы врожденного сфероцитоза. В зависимости от степеней ферментной недостаточности и формы несфероцитарной анемии течение заболевания может быть различным: от самого легкого до весьма тяжелого, требующего трансфузий крови для поддержания жизни больного. Наблюдается желтуха с билирубинемией, повышенное количество уробилина в кале, умеренное увеличение селезенки и печени, иногда аномалии скелета.

Картина крови в отношении размеров и формы эритроцитов близка к нормальной. Средний диаметр эритроцитов обычно нормальный при первой форме несфероцитарной степени, повышен иногда довольно значительно — до 8,5 мк и больше при второй форме. Изредка встречаются овалоциты. В периферической крови отмечаются признаки усиленного эритропоэза — большое количество ретикулоцитов, нормобласты, эритроциты с базофильной пунктацией. В костном мозгу наблюдается типичная картина эритроидной гиперплазии, но нередко со сдвигом эритробластометрической кривой вправо. Это указывает на костномозговое происхождение наблюдаемых в ряде случаев макроцитов в периферической крови. М. С. Дульциным (1963) высказано предположение, что причиной макроцитоза являются печеночные нарушения, как при некоторых формах макроцитарных анемий.

Поскольку ферментные аномалии эритроцитов являются наследственными, несфероцитарная гемолитическая анемия может проявляться в самом раннем детском возрасте, даже в первые дни жизни ребенка. При возникновении ее у новорожденного, она во многом напоминает гемолитическую болезнь новорожденных (глава X), но отличается отсутствием иммунологических проявлений, легко обнаруживаемым соответствующими лабораторными тестами. Развивающаяся вследствие усиленного распада эритроцитов билирубинемия может потребовать, как и при наследствен-

ном сфероцитозе и гемолитической болезни новорожденных, обменного переливания крови для спасения ребенка от токсического действия непрямого билирубина.

Диагноз несфероцитарных гемолитических анемий не представляет затруднений, так как обычно требуется дифференцировать их от наследственного сфероцитоза, от которого она резко отличается морфологией эритроцитов.

Лечение несфероцитарных анемий малоэффективно из-за отсутствия патогенетической терапии. Как уже было отмечено, вследствие того, что эритроциты разрушаются не только в селезенке, а во всех клетках ретикуло-эндотелия, спленэктомия не в состоянии проявить тот замечательный эффект, который она дает при сфероцитозе. В некоторых случаях при умеренном макроцитозе, нормальном сферическом индексе, т. е. первой (по Дасье) форме несфероцитарной анемии, Ю. И. Лорие (1961) считает возможным производить спленэктомию. При этом он подчеркивает, что здесь нельзя рассчитывать на полный терапевтический эффект, а возможно только некоторое ослабление гемолитических процессов. Следует полагать, что наблюдаемое изредка уменьшение интенсивности разрушения эритроцитов после спленэктомии относится к тем случаям, когда в крови возникают внеэритроцитарные гемолитические факторы, которые в некоторой степени связаны с функциями селезенки.

Обычные антианемические препараты — железо, витамины группы В, кортикостероиды и т. п. — также неэффективны при несфероцитарной анемии. Поэтому в настоящее время единственным реальным видом терапии являются систематические трансфузии крови, осуществляемые при уменьшении количества гемоглобина до предельного уровня, совместимого с нормальной жизнедеятельностью больного, который можно принять равным 7—8 г%.

Отсутствие патогенетической терапии, несомненно, значительно омрачает прогноз несфероцитарных анемий. Лишь при легких ее формах уровень гемоглобина сохраняется достаточно высоким без частых переливаний крови. В тяжелых же случаях необходимость систематических трансфузий приводит постепенно к чрезмерным отложениям железа в тканях, вызывающим в конечном счете гибель больного вследствие гемохроматоза.

**Наследственная овалоклеточная анемия.** Эритроциты овальной формы — овалциты — встречаются в небольшом количестве у нормальных людей и в большем — при некоторых заболеваниях системы крови. В норме доля овалцитов не превышает у подавляющего большинства людей 10%, а у 95% населения она меньше — 5% (Wyandt и соавт., 1941). В некоторых же патологических случаях количество овалцитов достигает 90% всех эритроцитов. При относительном количестве овалцитов, превышающем 15%, можно признать наличие овалцитоза как характерной аномалии красной крови, но обычно при этой патологии доля овалцитов превышает 50%.

В большинстве случаев овалцитоз не приводит к заметной анемии, лишь приблизительно у 12% носителей аномалии эритроциты имеют пониженную длительность жизни (Penfold и Lipscomb, 1943). Вследствие сокращения длительности жизни эритроцитов происходит усиление гемолиза, но при умеренной его интенсивности; благодаря компенсаторному усилению эритропоэза количество эритроцитов сохраняется на субнормальном уровне. При значительном уменьшении длительности жизни патологических эритроцитов развивается выраженная гемолитическая

анемия с существенным снижением количества эритроцитов. Овальные эритроциты человека описал впервые в 1904 г. Dresbach, а детальное описание овалоклеточной анемии было дано в 1939 г. Leitner и в 1941 г. — Wyandt с соавторами.

Эритроцитами овальной формы обладают низшие позвоночные, а из млекопитающих — только семейство верблюдов. Такие эритроциты являются филогенетически более старыми, нежели круглые, и причины возвращения к ним у некоторых людей остаются неясными. Овалоцитоз является наследственным признаком, передающимся по доминантному, не сцепленному с полом типу, и наблюдается у людей различных национальностей. Этот признак встречается относительно редко, по данным McCarthy (1934) — у одного на 2500 человек, а по данным Wyandt (1941) — у одного на 3500 человек, т. е. приблизительно у  $1/3000$  части населения. Поэтому подавляющее большинство носителей овалоцитоза является гетерозиготами, а гомозиготов можно наблюдать лишь исключительно редко. Доля их среди всего населения должна составлять  $1/4 (1/3000)^2$ , т. е. один человек на 36 млн. По-видимому, в действительности эта доля еще меньше, так как, судя по количеству отмеченных у нас случаев овалоцитоза, относительное количество носителей этой аномалии значительно меньше  $1/3000$ , по крайней мере в СССР.

Вполне естественно, что в литературе почти не встречаются описания течения анемии у гомозиготов. В немногих опубликованных случаях, как и следовало ожидать, наблюдалась тяжелая гемолитическая анемия (Wyandt и соавт., 1941). Однако остается неясным, почему у небольшой части (около 12%) носителей аномалии, являющихся, очевидно, гетерозиготами, развивается все же гемолитическая анемия, в то время как остальные гетерозиготы остаются бессимптомными. Как показали Motulsky, Singer и соавторы (1954), а также другие авторы, овальные эритроциты носителей аномалии, не страдающих гемолитической анемией, перелитые здоровому донору или возвращенные в собственную циркуляцию, имеют нормальную длительность жизни. Следовательно, длительность жизни овалоцитов сокращается только у части людей, обладающих этой аномалией. Возможно, что для этого требуются какие-то особые условия или же дополнительные, до сих пор еще не выявленные генетические корни, сочетание которых с геном овалоцитоза вызывает гемолитическую анемию.

Как справедливо предостерегает Casal (1957), не следует смешивать овалоклеточную анемию с часто встречающимися анемиями иного происхождения, сопровождающимися увеличением количества эритроцитов, принимающих овальную форму под влиянием основного заболевания.

Smith (1960) считает, что все ядерные предшественники овалоцитов в костном мозгу являются круглыми и овальная форма начинает проявляться не ранее чем на стадии ретикулоцитов. Ю. И. Лорие (1961) же полагает, что овальную форму эритроидные клетки приобретают уже на стадии полихроматофильных и оксифильных нормобластов.

Картина крови при наследственной овалоклеточной гемолитической анемии характеризуется в первую очередь овальными, эллиптическими, удлинненными, сосискообразными палочковидными эритроцитами (рис. 22). Наибольшая длина эритроцитов 12 мк, а наименьшая ширина 2 мк.

Осмотическая резистентность эритроцитов обычно нормальная. При тяжелых формах овалоклеточной анемии в крови появляются сфероциты



и фрагменты эритроцитов. Симптомы болезни близки к симптомам наследственного сфероцитоза; они заключаются в желтухе, спленомегалии, в признаках усиленного гемолиза, вызванного сокращением длительности жизни эритроцитов, и усиленной эритропоэтической активности костного мозга.

У новорожденных количество овалоцитов очень мало и начинает расти лишь с 12-го дня жизни до 3—4-го месяца, после чего относительное

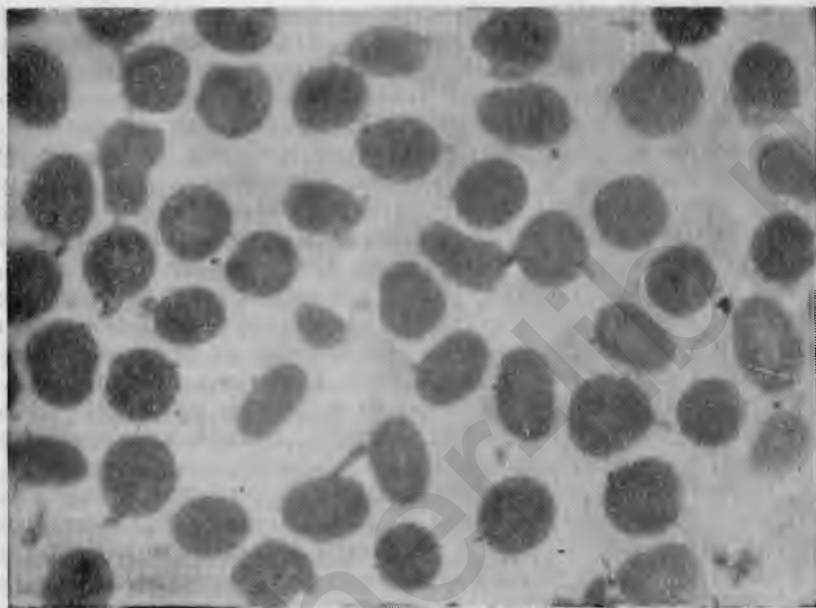


Рис. 22. Периферическая кровь при овалоцитозе.

количество их остается неизменным. Тем не менее при наследственном овалоцитозе тяжелая гемолитическая анемия с желтухой может возникнуть уже в первые месяцы и даже дни жизни ребенка.

Диагноз овалоцитоза ставится при обнаружении большого количества овалоцитов у больного, его родителей или других членов его семьи. Дифференциальные трудности могут возникнуть при необходимости отличить овалоцитоз от других гемолитических анемий с большим количеством овалоцитов. Однако почти всегда отсутствие характерных черт, свойственных этим заболеваниям, позволяет выделить овалоклеточную анемию.

Бессимптомные формы овалоцитоза или формы с легкой, практически компенсированной анемией не требуют лечения. В более тяжелых случаях, при необходимости поднять уровень гемоглобина, производят трансфузии крови, которые вполне эффективны, так как длительность жизни эритроцитов здорового донора в крови больного овалоцитозом остается нормальной.

В большинстве случаев выраженной овалоклеточной анемии может быть рекомендована спленэктомия, которая, как правило, дает положительный эффект. После спленэктомии снижается интенсивность гемолиза и наступает клиническое улучшение, но не снижается относительное количество овалоцитов в периферической крови.

#### 4. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ, ХИМИЧЕСКИМИ И РАСТИТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

**Общие сведения.** Сравнительно недавно было установлено, что некоторые, считавшиеся прежде приобретенными, гемолитические анемии, развивающиеся вследствие воздействия определенных лекарственных, химических или растительных веществ, обусловлены наследственными ферментными аномалиями эритроцитов. Наследственный характер и патогенез заболевания подтверждаются чувствительностью к таким веществам лишь ограниченного круга людей и отсутствием или дефицитом некоторых ферментов в эритроцитах этих людей и членов их семей. Дефицит ферментов не вызывает у них никаких клинических явлений до тех пор, пока патологические эритроциты не подвергнутся воздействию веществ, приводящих к их внутрисосудистому разрушению. В то же время эти вещества безвредны для нормальных эритроцитов.

Впервые и особенно отчетливо резкое усиление гемолиза у людей с ферментными аномалиями эритроцитов было установлено Beutler и соавторами (1954) у американских негров при лечении их противомаларийным препаратом — примахином. В дальнейшем разными авторами были опубликованы многочисленные сообщения о подобном примахину действию ряда лекарственных и химических веществ: сульфаниламидов, фенацетина, хинина, бензола, аспирина, ПАСК, салицилатов, антипирина, колхицина, бертолетовой соли, нафталина, некоторых красителей, растворимых в воде препаратов витамина К и др. Номенклатура этих веществ непрерывно возрастает в связи с развитием фармакологии и внедрением химии в быт. Кроме того, резкий внутрисосудистый гемолиз у людей с ферментными дефектами эритроцитов может вызвать употребление в пищу или вдыхание пылицы растения *Vicia faba* — конских бобов и некоторых других растительных веществ. Гемолитическая анемия такого же типа может развиваться и вследствие инфекции (Ю. Р. Ковалев, 1964, и др.). Дети особенно чувствительны к влиянию всех этих факторов; под их воздействием у новорожденных может усилиться гемолиз даже при отсутствии у них ферментных аномалий. У детей старшего возраста и у взрослых ни одно из указанных веществ не вызывает острых гемолитических явлений при отсутствии таких аномалий.

Локализация причины анемии в самом эритроците была убедительно продемонстрирована Beutler (1959). Он переливал меченные  $\text{Cr}^{51}$  ферментодефицитные эритроциты пациента здоровому реципиенту, а затем вводил ему примахин; после этого происходило быстрое разрушение перелитых эритроцитов. В то же время эритроциты здорового донора в крови больного ферментодефицитной анемией, принимавшего примахин, имели нормальную продолжительность жизни.

Механизм разрушения ферментодефицитных эритроцитов до сих пор еще окончательно не выяснен. Однако можно считать установленным, что в этих эритроцитах понижен уровень восстановленного глутатиона, который особенно резко снижается под влиянием примахина и подобных ему по действию веществ. Это снижение может быть воспроизведено и *in vitro* посредством предложенного Beutler с соавторами (1954) «теста стабильности глутатиона». Сущность его заключается в двухчасовой инкубации крови в присутствии ацетилфенилгидразина. Измерения уровня

глутатиона в эритроцитах до и после инкубации выявляют у людей с ферментными аномалиями эритроцитов резкое снижение этого уровня, в то время как в нормальных эритроцитах подобного снижения не наблюдается. Одновременно с понижением уровня глутатиона *in vivo* отмечается также резкий дефицит фермента Г-6-ФД, впервые обнаруженный Carson и соавторами в 1956 г.

На основании детального изучения метаболических и гемолитических процессов при ферментативной недостаточности эритроцитов Beutler (1966) выдвинул следующую гипотезу для объяснения этих процессов. Он полагает, что примахин и некоторые подобные ему вещества, являющиеся мощными окислительными факторами в присутствии молекулярного кислорода, взаимодействуя с гемоглобином эритроцитов, образуют промежуточные нестабильные компоненты. Окислительные изменения гемоглобина не приводят в норме к разрушению эритроцитов благодаря восстанавливающему действию глутатиона, так как окислившийся глутатион вновь восстанавливается с участием реакций гексозомонофосфатного пути утилизации глюкозы. Однако при дефиците фермента Г-6-ФД количество его близко к минимальному пределу, обеспечивающему в нормальных условиях необходимый для жизнедеятельности эритроцитов уровень восстановленного глутатиона. При вредных же окисляющих воздействиях количество Г-6-ФД оказывается недостаточным и тормозится катализация реакции превращения окисленного глутатиона в его восстановленную форму. Вследствие этого гемоглобин остается в денатурированном нерастворимом виде, что и определяет преждевременное разрушение эритроцитов, возможно, путем тех или иных воздействий на их мембрану. Таким образом, основным ферментным дефектом эритроцитов, обуславливающим их чувствительность к различным способствующим гемолизу эритроцитов веществам, является дефицит фермента Г-6-ФД, взаимосвязь которого с некоторыми анемическими состояниями уже была рассмотрена выше.

Хотя гипотеза Beutler и дает правдоподобное объяснение основных процессов, связанных с повышенным разрушением эритроцитов с ферментативными аномалиями, она еще не может быть признана окончательно апробированной и нуждается в опытной проверке и уточнении некоторых неясных положений, в частности непосредственных причин гибели эритроцитов. В связи с тем что и у нормальных старых клеток активность Г-6-ФД существенно уменьшается и также наблюдается окисление гемоглобина, Jandl и соавторы высказали интересную мысль, что эти окислительные процессы являются причиной нормальной гибели эритроцитов. Вызванный же примахином и другими веществами гемолиз следует рассматривать как преждевременное старение эритроцитов. Это было подтверждено исследованиями Danon с соавторами (1966), показавшими различие мембран старых и молодых эритроцитов, а также их ферментативные отличия. Молодые эритроциты как нормальные, так и с ферментными дефектами содержат больше фермента Г-6-ФД, так как этот фермент синтезируется только в ядерных клетках. Поэтому ретикулоциты и молодые эритроциты (до 3 недель) не чувствительны к примахину и другим подобным ему гемолизирующим веществам; дефект в метаболизме глутатиона проявляется лишь в более старых клетках.

Поскольку гемолитические ферментдефицитные анемии вызваны в основном недостаточностью Г-6-ФД, генетика и области распространения этого заболевания находятся в полном соответствии с генетикой и областями распространения дефицита этого фермента. Как уже было указано,

эта аномалия передается по доминантному половонаправленному типу и встречается значительно чаще у мужчин, чем у женщин.

Вызванная примахином или другими лекарственными и химическими веществами анемия обнаруживается не сразу, а лишь через 2—3 дня после их приема. После этого возникает бурно протекающий гемолитический криз с гемоглобинемией и гемоглинурией. Появляются характерные для этого заболевания тельца Гейнца. Они считаются проявлением окислительных повреждений гемоглобина и стромы ферментдефицитных эритроцитов (Beutler, 1966; Gasser, 1959). Кроме того, в периферической крови отмечается анизоцитоз и пойкилоцитоз. Во время острого гемолиза можно обнаружить сфероцитоз эритроцитов, а также их повреждение, вследствие которых они принимают неправильную форму, напоминающую скорлупу яйца. У маленьких детей возникает билирубинемия, а иногда также метгемоглобинемия и сульфогемоглобинемия. Осмотическая резистентность эритроцитов либо нормальная, либо несколько понижена. Исследование факторов иммунологического характера и аномальных гемоглобинов дает отрицательный результат. Костный мозг отвечает на снижение уровня эритроцитов компенсаторным усилением эритропоэза, отражением которого в периферической крови являются ретикулоцитоз и полихроматофилия, а нередко и появление нормобластов. Иногда отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Во время гемолитического криза, вызванного лекарственными или химическими веществами, у детей отмечается возбудимость, общая слабость, заметная бледность, умеренная желтуха, в некоторых случаях повышение температуры, иногда увеличивается селезенка, особенно у детей младшего возраста. При гемоглинурии возможно появление олигурии или анурии из-за отложений гемоглобина в почечных канальцах (Wolff, 1957).

Острый гемолиз продолжается обычно около недели, после чего исчезают признаки усиленного разрушения эритроцитов, даже при продолжении приема веществ, вызвавших криз. Подобная толерантность длится несколько недель, после которых гемолитический криз может повториться.

Временную резистентность к гемолизирующим веществам можно объяснить гибелью старых эритроцитов и появлением в крови вследствие усиленного эритропоэза большого количества молодых эритроцитов, у которых активность Г-6-ФД значительно выше, чем у старых. Через несколько недель образованные в период криза эритроциты стареют, содержание в них фермента уменьшается и они снова становятся подверженными усиленному разрушению. Однако при более тяжелых формах дефицита фермента, наблюдаемых среди уроженцев северного Средиземноморья, анемия не самоизлечивается, так как даже в молодых эритроцитах сильно понижено содержание Г-6-ФД.

Лечение анемий, обусловленных ферментативной недостаточностью эритроцитов, требует прежде всего устранения фактора, вызывающего гемолиз. Для этого необходима точная диагностика путем определения активности фермента Г-6-ФД в эритроцитах и постановки теста стабильности глутатиона, а также измерения уровня восстановленного глутатиона. Нормальный уровень восстановленного глутатиона в крови может быть принят равным 80 мг%; снижение его до 30 мг% является, по Fegler (1952), критическим и приводит к выраженному гемолизу. При постановке диагноза следует иметь в виду, что в некоторых сравнительно редких слу-

чаях чувствительность к гемолизирующим веществам вызвана непосредственно дефицитом глутатионредуктазы или даже самого глутатиона. В этих случаях активность Г-6-ФД может не отклоняться существенно от нормы.

После установления ферментативной недостаточности эритроцитов должен быть проведен тщательный анализ веществ, с которыми соприкасался или которые принимал больной ребенок, и устранены все препараты, подозреваемые в гемолизирующем воздействии. В тяжелых случаях приходится прибегать иногда к трансфузиям крови. При олигурии или анурии следует тщательно контролировать водно-солевой баланс. Во избежание отложений гемоглобина в почечных канальцах Wolff (1957) рекомендует применять профилактически алкализующие препараты в случаях гемоглобинемии и гемоглобинурии. При своевременно поставленном диагнозе и устранении спровоцировавших анемию веществ прогноз является вполне благоприятным. Для профилактики дальнейших гемолитических кризов родителям детей, у которых обнаружена недостаточность фермента, и их ближайшим родственникам должен быть вручен подробный перечень веществ, способных спровоцировать развитие анемии.

**Анемия, связанная с употреблением препаратов витамина К.** Среди лекарственных препаратов, способных вызвать резкий гемолиз у лиц с наследственным дефицитом Г-6-ФД, для гематологии детского возраста имеют особое значение синтетические препараты витамина К. Этот витамин широко применяется у беременных женщин и новорожденных для предупреждения геморрагических явлений. Однако, учитывая его принадлежность к группе веществ, увеличивающих интенсивность разрушения ферментдефицитных эритроцитов, следует подходить с осторожностью к его использованию и стараться избежать передозировки. Поэтому, если у матери или у кого-либо из родственников ребенка отмечался дефицит фермента Г-6-ФД, следует отказаться от препаратов витамина К. Для уточнения противопоказаний к приему этого витамина и других лекарств Doxiadis (1961) считает целесообразным определять активность Г-6-ФД у новорожденных, что, вероятно, справедливо только для районов, где широко распространен дефицит этого фермента.

Однако и у свободных от ферментных аномалий новорожденных витамин К может вызвать гемолитическую анемию, особенно опасную для них в связи с последующим развитием билирубинемии. Возможность возникновения гемолитической анемии связана с тем, что даже при нормальной или повышенной активности фермента Г-6-ФД в первые дни после рождения существенно уменьшено количество редуцированного глутатиона в эритроцитах новорожденного. Из-за этого они оказываются чувствительными к воздействию тех же веществ, которые вызывают гемолитические кризы у детей старшего возраста и у взрослых с ферментными аномалиями эритроцитов, в том числе и к препаратам витамина К.

Zinkham и Childs (1957) показали, что тест стабильности глутатиона дает всегда положительные результаты у детей первых трех—четырёх дней жизни, хотя характер реакции несколько отличается от наблюдаемой реакции у взрослых, имеющих ферментативную недостаточность эритроцитов. У новорожденных уменьшение количества глутатиона после инкубации с ацетилфенилгидразином может быть не связано с дефицитом Г-6-ФД. Ю. Р. Ковалев (1967), Gross с соавторами (1958), Stewart и Birnbeck (1962) установили, что у здоровых детей, особенно у недоношенных, активность этого фермента значительно повышена, и только после 3—6 месяцев уменьшается до таких же значений, как у здоровых взрослых.

До недавнего времени с целью профилактики геморрагических диатезов у новорожденных широко использовались массивные дозы препаратов витамина К. Во время беременности мать принимала эти препараты, при родах рекомендовался прием 10 мг витамина К (Б. Ф. Шаган 1966). Витамин К в больших дозах — до 5—10 мг — давали также новорожденным. Подобные передозировки витамина могут вызвать у новорожденного, особенно у недоношенного или родившегося с малым весом, гемолитическую анемию с образованием телец Гейнца, билирубинемией и поражением нервных клеток (Gasser, 1959; Meyer и Angus, 1956; Willi, 1956). Резкий гемолиз особенно опасен у новорожденных, незрелая печень которых не в состоянии вывести из организма продукты распада эритроцитов, вследствие чего в тканях накапливается чрезмерное количество токсического непрямого билирубина, который может привести к тяжелому поражению нервных клеток — ядерной желтухе. Allison (1955) указывает, что наряду с гемолитическим витамин К обладает также гепатотоксическим действием, в еще большей степени нарушающим функции печени и усугубляющим билирубинемия.

Течение и лечение вызванной препаратами витамина К анемии у новорожденных приблизительно такие же, как и ферментдефицитной анемии у детей старшего возраста. Грудные дети становятся бледными, сонливыми, отказываются от пищи. Селезенка, если и увеличена, то незначительно. Признаки усиления эритропоза отмечаются не ранее 3-й недели жизни.

Учитывая опасности, связанные с применением препаратов витамина К, у новорожденных в настоящее время ограничивают дозы этого витамина. Новорожденным рекомендуются назначать одновременно только 1 мг витамина К; эта доза оказывается достаточной для профилактики геморрагических явлений (Д. Боев и И. Иванова, 1963; Smith, 1960). Было отмечено, что введение больших количеств витамина К или его аналогов во время беременности также может привести к развитию анемии и билирубинемии у новорожденного. Поэтому не следует злоупотреблять введением препаратов витамина К не только новорожденным, но и их матерям в период беременности.

**Анемии, вызванные нафталином и другими веществами бытовой химии.** Наряду с медикаментами гемолитическая анемия у детей с дефицитом Г-6-ФД в эритроцитах, а у новорожденных и при отсутствии такого дефицита может быть вызвана некоторыми веществами бытовой химии, с которыми не исключен контакт ребенка. Наиболее часто наблюдалось возникновение подобной анемии под влиянием нафталина (Zuelzer и Apt, 1949; Zinkham и Childs, 1957, 1958, и др.). Острая гемолитическая анемия развивалась у детей от сосания шариков нафталина, от вдыхания нафталина, от воздействия насыщенного нафталином белья через кожу. Возможна также гемолитическая анемия вследствие токсического действия нафталина, переданного через плаценту новорожденному материю, случайно вдыхавшей нафталин незадолго до родов.

Анемия, вызванная нафталином, имеет такой же характер, как и другие анемии, связанные с дефицитом Г-6-ФД. Через сутки после соприкосновения с нафталином начинается усиленное разрушение эритроцитов. В крови появляются тела Гейнца, сфероциты, фрагментированные эритроциты, нормобласты. Повышается уровень билирубина, иногда возникает гемоглобинемия и гемоглобинурия. Исследование иммунологических факторов дает отрицательные результаты. Основными клиническими симптомами являются бледность, раздражительность, рвота, понос. В некоторых случаях при затяжном течении увеличены печень и селе-

зенка. Клинические проявления быстро исчезают после прекращения контакта с нафталином. Если уровень гемоглобина успел сильно понизиться за время гемолитического криза, может потребоваться переливание крови.

Возникновение анемии такого же типа возможно и при соприкосновении с другими веществами бытовой химии. Некоторые красители, применяемые для метки белья, в которое завернут ребенок, могут вызвать анемию, чему способствует легкость всасывания их через тонкую и нежную кожу новорожденного. Причиной анемии могут служить также ингредиенты некоторых мазей для лечения паразитарных заболеваний и ряд других веществ, с которыми не исключен контакт ребенка.

**Фавизм.** Как уже было отмечено выше, при дефиците фермента Г-6-ФД и нестабильности восстановленного глутатиона прием в пищу или вдыхание пыльцы растения *Vicia faba* — конских бобов — может вызвать тяжелую гемолитическую анемию. По названию растения, вызывающего усиленный гемолиз, это заболевание получило наименование «фавизм». Оно было впервые детально описано Luisada (1941), отметившим ее семейный характер, но только в 1958 г. Szeinberg с соавторами установили, что основной причиной болезни является дефицит фермента Г-6-ФД в эритроцитах. Фавизм наследуется по кодминантному типу и связан с женской половой хромосомой (Marks и Gross, 1959). У бессимптомных родственников больных людей часто наблюдается пониженная активность Г-6-ФД и снижение уровня редуцированного глутатиона. Болеют фавизмом преимущественно дети дошкольного возраста, причем мальчики чаще, чем девочки, — в 10 раз по данным Chogemis и соавт. (1962). Однако столь большое соотношение не подтверждается отечественными авторами (С. М. Дульцина, 1967). Расхождение мнений по этому вопросу объясняется тем, что, как было указано выше, соотношение числа заболеваний зависит от степени распространенности дефицита фермента.

Фавизм наиболее распространен в районах Средиземного моря и соседних с ними странах (Beutler, 1966). Еще недавно отрицали существование этой болезни в СССР, но последние исследования Р. Б. Джавадова, И. С. Асриан и С. М. Дульциной (1966) показали, что она встречается в Азербайджане; отмечалась она в Таджикистане и в других районах.

Патогенез фавизма является еще более сложным, чем рассмотренных выше анемий, вызванных лекарственными и химическими веществами. Серологические исследования крови больных фавизмом позволили обнаружить на первой неделе болезни антитела, направленные против эритроцитов больного, в основном неполные тепловые аутоантитела. Положительные результаты прямого и непрямого теста Кумбса показывают, что аутоантитела находятся как на поверхности эритроцитов, так и в сыворотке (Marcolongo, 1953). Таким образом, наряду с ферментативной недостаточностью эритроцитов, из-за которых они становятся чувствительными к гемолизирующим веществам, содержащимся в растении *Vicia faba*, в развитии анемии принимают участие и факторы иммунологического происхождения. Не исключено, что попадающие в кровь антигены растения приводят к образованию антител, направленных не только против этих антигенов, но и против собственных эритроцитов больного. Однако, по-видимому, имеются какие-то дополнительные, пока еще неизвестные факторы или генетические сочетания, обуславливающие возникновение болезни, поскольку встречаются люди с дефицитом Г-6-ФД, у которых отсутствуют симптомы фавизма после употребления в пищу конских бобов (Szeinberg с соавт., 1958).

Клиническая картина при фавизме является обычно весьма острой, хотя встречаются иногда случаи с легким течением. После вдыхания пыльцы цветов растения болезнь проявляется в полной мере уже через несколько минут, а после употребления в пищу сырых бобов — в течение первых суток. Начинается она с озноба, высокой температуры, тошноты, рвоты, головной боли. Иногда возникает даже помрачение сознания и состояние, близкое к коллапсу. Постепенно усиливается желтуха. Селезенка и печень обычно увеличены.

Картина крови характеризуется прежде всего резким уменьшением количества эритроцитов, которое в тяжелых случаях в течение нескольких суток может упасть до 1 млн. в 1 мм<sup>3</sup>. Часто развивается гемоглобинурия. В мазках крови наблюдается анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия, резко деформированные эритроциты, неоднородное распределение гемоглобина в эритроцитах. Часто образуются тельца Гейнца. В костном мозгу развивается усиленный компенсаторный эритропоэз, вследствие которого в периферической крови отмечается ретикулоцитоз, появление нормобластов, иногда нейтрофильный лейкоцитоз. Осмотическая резистентность эритроцитов бывает как нормальной, так и пониженной.

Острый период болезни длится обычно 2—6 дней, несколько дольше продолжается желтуха, постепенно увеличивается количество эритроцитов. После восстановления гематологических показателей развивается иммунитет, который длится, однако, всего 6 недель (В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович, 1967).

Лечение фавизма сводится к переливаниям крови при чрезмерном падении уровня гемоглобина и к применению АКТГ или преднизолона для купирования иммунологических явлений. Прогноз, как правило, благоприятный, хотя в очень тяжелых случаях, при резком уменьшении количества эритроцитов, возможен коллапс. По данным, опубликованным в 1941 г. Luisada, смертность не превышает 8%; в настоящее время она, вероятно, значительно меньше.

## 5. ЭРИТРОПОРФИРИИ

**Повышение содержания порфиринов в эритроцитах, моче и кале; порфирии.** При некоторых формах анемии наблюдаются отклонения от нормы количества порфиринов в эритроцитах, моче и кале. Хотя и в физиологических условиях содержание этих веществ колеблется в широких пределах, Л. И. Идельсону и Э. Г. Радзивиловской (1966) удалось установить приведенные в табл. 10 нормативы, дающие возможность судить о состоянии порфиринового обмена при различных анемических состояниях.

Наиболее выражены отклонения содержания порфиринов от нормы при железодефицитных анемиях, анемиях, связанных с усиленным разрушением эритроцитов, и при свинцовом отравлении. Л. И. Идельсон и Э. Г. Радзивиловская (1966) наблюдали значительное увеличение количества протопорфирина и копропорфирина у больных, страдавших железодефицитными анемиями, при отсутствии заметных отклонений от нормы содержания порфиринов в моче. В отличие от железодефицитных анемий при инфекционно-алиментарных анемиях отмечалось повышение количества аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче при нормальном содержании протопорфирина в эритроцитах. У больных с гемолитическими анемиями в связи со значительным усилением эритропоэза,



## Нормы содержания порфиринов и их предстаций в эритроцитах, моче и кале

Среда	Единицы измерений	Типы порфиринов и их предстаций	Пределы колебаний	Среднее и ошибка среднего
Эритроциты	мкг%	Уропорфин	0—4	0,92±0,19
		Копропорфин	0—5	2,8±0,32
		Протопорфин	10—50	20,1±2,4
		Аминолевулиновая кислота	0,52—2,5	1,36±0,36
Моча	мг на 1 г креатинина	Порфобилиноген	0—1,5	0,56±0,11
		Уропорфин	0—15	8,2±2,1
Кал	мкг на 1 г сухого кала	Копропорфин	30—80	42,1±11,2
		Копропорфин	10—20	12±4
		Протопорфин	10—30	18±5

а следовательно, и синтеза порфиринов этими же авторами были отмечены нарушения порфиринового обмена, выражающиеся в увеличении количества протопорфина и копропорфина в эритроцитах при нормальном содержании порфиринов в моче. Особенно значительные нарушения синтеза порфина наблюдаются при свинцовом отравлении; этот вопрос будет освещен в главе XI.

Наряду с рассмотренными изменениями содержания порфиринов в эритроцитах и моче, которые являются вторичными по отношению к основному страданию, существует большая группа заболеваний, непосредственно вызванных расстройствами синтеза порфиринов и гема, так называемые порфирии. Поскольку гем используется для образования не только гемоглобина, но и миоглобина, цитохромов, каталазы, нарушения порфиринового обмена вызывают изменения как в эритроцитах и эритроцитах, так и в различных органах, особенно в печени. Поэтому понятие «порфирии» охватывает различные заболевания, отличающиеся и по клинике, и по патогенезу. Эти заболевания могут быть разделены на две группы: на эритропоэтические порфирии, или эритропорфирии, при которых нарушен синтез порфиринов в эритроцитах костного мозга, и на печеночные порфирии, связанные с расстройствами синтеза порфина в печеночной клетке. Заболевания первой из этих групп, т. е. эритропорфирии, должны быть отнесены к гематологическим, так как они вызваны аномалиями эритроцитов, связанными с нарушениями синтеза гема, в основном на стадии уропорфина (Grunke и соавт., 1962).

**Эритропорфирии.** Эритропорфирии представляют собой редко встречающиеся метаболические заболевания, обусловленные наследственными, по-видимому, ферментными аномалиями, приводящими к расстройствам порфиринового обмена в костном мозгу и в конечном счете к образованию неполноценных эритроцитов. Это дает основание отнести эритропорфирии к группе анемий, связанных с наследственными аномалиями эритроцитов.

В настоящее время различают две формы рассматриваемой болезни — эритропоэтическую порфирию и эритропоэтическую протопорфирию (Tschudy, 1965). При первой из них нарушение синтеза гемоглобина приводит к резкому увеличению количества порфиринов в эритроцитах и моче. Наследственная передача заболевания происходит по рецессивному типу (Goldberg и Rimington, 1962); она проявляется уже в раннем детстве.

Существуют различные теории патогенеза эритропоэтической порфирии. *Л. И. Идельсон (1967)*, глубоко исследовавший проблемы порфириновых болезней, полагает, что наиболее вероятным является предположение о наследственном уменьшении количества некоторого репрессора, ограничивающего в физиологических условиях интенсивность ферментативных реакций по синтезу порфиринов. Это уменьшение приводит к значительному усилению образования из аминолевулиновой кислоты и порфибилиногена порфиринов и повышению их содержания в эритроблестах и эритроцитах. В основном в них происходит увеличение количества уропорфирина и копропорфирина, содержание же протопорфирина повышается незначительно. Накопление уропорфирина вызывает сокращение длительности жизни эритроцитов, преждевременно разрушающихся в селезенке. Поэтому развивается гемолитическая анемия, сопровождающаяся увеличением селезенки. Возможно, что наряду с этим часть нормобластов разрушается в костном мозгу, что еще усиливает анемию. Наблюдаются обычно все характерные признаки интенсивного гемолиза, свойственные гемолитическим анемиям: билирубинемия, увеличение содержания продуктов распада эритроцитов в кале и моче, ретикулоцитоз, эритроидная гиперплазия костного мозга. Осмотическая резистентность эритроцитов остается нормальной.

В моче отмечается повышение содержания уропорфирина, в основном его изомера I, и в меньшей степени корпорфирина (*Stich, 1964*). Уже вскоре после рождения ребенка моча окрашивается в красный цвет. Повышается также содержание корпорфирина в кале (*Smith, 1960*).

Вследствие повышенного содержания порфиринов в эритроцитах и интенсивного гемолиза происходит усиленное отложение порфиринов в коже, что вызывает ее фотосенсибилизацию. Под воздействием солнечного освещения на коже появляются эритемы, а затем и пузыри. После нагноения и разрыва пузырей остаются рубцы, некротизируются участки кожи. Иногда наблюдаются помутнения роговицы и хрусталика, возможен гипертрихоз, происходят изменения скелета (*Л. И. Идельсон, 1967*). Зубы приобретают при дневном освещении коричневую окраску, а при освещении водородной лампой флюоресцируют ярко-красным цветом. Постоянное отложение уропорфирина в тканях, дентине, скелете является причиной чрезмерной светочувствительности и пигментации костей и зубов.

Вторая форма эритропорфирии — эритропоэтическая протопорфирия — отличается от предыдущей отсутствием порфиурии, т. е. нормальным содержанием порфиринов в моче, и более легким течением. В эритроцитах увеличено количество протопорфирина, что и определило название болезни, и копропорфирина. Повышено содержание копропорфирина и особенно протопорфирина в кале.

В отличие от эритропоэтической порфирии болезнь передается, по-видимому, по доминантному типу (*Halger-Aronsen, 1963*). Начинается она также в раннем детстве.

Основным клиническим проявлением эритропоэтической протопорфирии является повышенная чувствительность к солнечному свету, но не столь выраженная, как при предыдущей форме. Под влиянием кожного облучения возникают отеки, эритемы, небольшие пузыри с корками (*Magnus, 1964*). Имеются указания на возможность усиления гемолиза (*Porter, Lowe, 1963*), однако выраженной анемии не наблюдается. По мнению *Magnus*, это объясняется существованием двух популяций эритроцитов; одна из них — нормальная — обеспечивает сохранение уровня.

гемоглобина, а только во второй нарушен синтез гема и накапливается избыток протопорфирина.

Для диагностики эритропорфирий может быть использована флюоресценция содержащих избыточное количество порфиринов эритробластов (порфиробластов) и эритроцитов (порфироцитов) в ультрафиолетовом свете (Rimington и Strpps, 1965). Облучение ультрафиолетовым светом порфироцитов приводит к их разрушению в течение 10 минут, в то время как гемолиз нормальных эритроцитов наступает лишь через 6 часов (Harber и соавт., 1964).

Лечение эритропорфирий заключается в основном в защите пациента от воздействия солнца посредством светозащитных мазей, ношения перчаток и вуалей. Спленэктомия показана при повышенном гемолизе; она уменьшает интенсивность разрушения эритроцитов и тем самым смягчает кожные явления вследствие сокращения количества порфиринов, освобождающихся при разрушении эритроцитов в селезенке (Smith, 1960).

Имели место также попытки медикаментозного лечения эритропорфирий, но результаты их пока еще недостаточно ясны. Lausecker с соавторами (1965) применяли для этой цели аденозин-5-монофосфат, Harber с соавторами (1964) — гидроксихлорахин, Gajdos с соавторами (1965) — инозин. Вопрос о целесообразности спленэктомии недостаточно ясен, хотя имеются сообщения о положительном ее эффекте (Porter и Lowe, 1963).

**Сидероахрестические анемии.** Нарушение синтеза порфиринов также лежит в основе так называемых сидероахрестических анемий. Эти анемии имеют гипохромный характер, но обусловлены не дефицитом железа, а нарушением синтеза  $\beta$ -аминолевулиновой кислоты, копропорфирина и протопорфирина, вызванным дефектом ферментных систем (Heilmeyer, 1964; Bernard и Bessis, 1957). Поэтому они не поддаются лечению препаратами железа. При сидероахрестических анемиях вследствие плохого использования железа повышается уровень его в плазме и увеличивается количество сидеробластов и сидероцитов. Характерным для этих анемий является пониженный действительный эритропоэз при усиленной потенциальной эритроидной гиперплазии костного мозга. Сидероахрестическая анемия может быть как наследственной, так и приобретенной. Для гематологии детского возраста основное значение имеет наследственная форма, проявляющаяся уже в раннем детстве. Эта хроническая анемия является гипохромной с цветным показателем, меньшим 0,8, но рефрактерна по отношению к препаратам железа.

Осмотическая стойкость эритроцитов остается при этом заболевании нормальной; продолжительность жизни эритроцитов также нормальна. Поэтому селезенка не увеличена, но печень в большинстве случаев заметно увеличивается, в печени обнаруживается гемосидероз, наблюдаются ее функциональные нарушения. Число лейкоцитов и тромбоцитов нормально или слегка уменьшено. В костном мозгу наблюдается эритроидная гиперплазия, преимущественно за счет незрелых клеток. Количество сидеробластов, содержащих крупные гранулы железа, доходит до 90% и более. Повышено содержание железа в плазме. В эритроцитах увеличено по сравнению с нормой количество копропорфирина, но понижено количество протопорфирина (С. Димитров, 1967).

Основным способом лечения являются трансфузии крови. Положительный эффект примерно у половины больных дает применение пироксидина (Л. И. Идельсон, 1968). Однако в большинстве случаев сидероахрестическая анемия не приводит к угрожающему жизни пациента снижению уровня гемоглобина.

## ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

## 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

**Типы гемоглобина.** Наследственные аномалии эритроцитов, связанные с нарушениями биохимической структуры содержащегося в них гемоглобина, приводят к развитию широко распространенных в некоторых районах земного шара гемолитических анемий, называемых гемоглобинопатиями. Эти отличия характеризуются изменением молекулярной структуры гемоглобина, его аминокислотного состава, электрофоретической подвижности, растворимости, устойчивости по отношению к щелочам, данных спектрофотометрии и хромографии. Несмотря на то что еще в 1866 г. А. Кербер обнаружил в эритроцитах плода особый гемоглобин F, значительно более устойчивый к денатурации раствором NaOH, чем нормальный гемоглобин A, значение типа гемоглобина в патогенезе анемических состояний оставалось долгие годы неизвестным. Лишь после того как в 1949 г. Pauling и соавторы показали, что наличие открытого ими патологического гемоглобина S<sup>1</sup> является причиной тяжелой анемии, так называемой серповидноклеточной анемии, началось широкое изучение особенностей структуры гемоглобина при различных заболеваниях системы крови. Было выявлено большое количество типов аномальных гемоглобинов и доказана их роль в патогенезе некоторых анемий. Выдающиеся исследования Ingram (1959, 1961) и других ученых показали, что различия между молекулами патологических и нормальных гемоглобинов обусловлены отличиями качественного состава аминокислот в полипептидных цепях. Эти открытия представили в новом свете природу синтеза гемоглобина на молекулярном уровне, показали новые пути глубокого изучения гемоглобинопатий, обогатили современную гематологию новым, исключительно важным и интересным разделом — учением о гемоглобинопатиях, т. е. об анемиях, связанных с нарушением структуры гемоглобина. Особенно велико значение гемоглобинопатий для гематологии детского возраста, так как аномалии гемоглобина являются наследственными и проявляются чаще всего уже в течение первого года жизни ребенка.

К гемоглобинопатиям принято относить патологические состояния, связанные с аномалиями только белковой части молекулы гемоглобина, т. е. глобина. Эти аномалии заключаются в изменениях некоторых аминокислот в полипептидных цепях молекулы или самих полипептидных цепей. Заболевания же, вызванные неправильностями образования гема, как, например, порфирии, не включают в группу гемоглобинопатий. Подобный подход к классификации гемоглобинопатий не может быть признан вполне правильным, поскольку в последние годы получены данные, показывающие, что и при некоторых гемоглобинопатиях встречаются отклонения в структуре гема.

<sup>1</sup> S — первая буква слова Sicle — серп.

Тяжесть заболевания зависит от вида аномалий гемоглобина и от характера их наследования. При передаче аномалии только от одного из родителей, т. е. у гетерозиготов, болезнь протекает, несмотря на наличие патологического гемоглобина, практически бессимптомно, с легкой анемией или лишь в редких случаях — с анемией средней тяжести. При наследовании же аномалий гемоглобина от обоих родителей они, не нарушая его основную функцию — перенос кислорода<sup>1</sup> — вызывают патологический симптомокомплекс, приводящий к тяжелой анемии. Основные ее проявления заключаются в расстройстве синтеза гемоглобина, понижении количества и неправильном распределении гемоглобина в эритроцитах, появлении дегенеративных форм эритроцитов, сокращении длительности их жизни. Поскольку усиленный гемолиз является характерным для тяжелых форм гемоглобинопатий, их относят обычно к гемолитическим анемиям, однако при некоторых из них снижение уровня гемоглобина обусловлено в большой мере нарушениями эритропоэза.

Как уже было отмечено в главе II, в настоящее время известны три основных типа нормального гемоглобина: гемоглобин взрослых — А, фетальный гемоглобин F и примитивный гемоглобин P, но установлено, что и эти гемоглобины негомогенны. Путем электрофореза на бумаге гемоглобин А подразделяется на три фракции — А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub> (Kunkel и Wallenius, 1955), а посредством хроматографии удалось выделить шесть типов гемоглобина А и два типа гемоглобина F (Huisman и соавт., 1960). Наибольшее значение имеют фракции А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> гемоглобина взрослых и фетальный гемоглобин.

Уже к двухлетнему возрасту гемоглобин А составляет 98% всего гемоглобина, а количество фетального гемоглобина падает до 1—2% и в норме сохраняется на этом уровне всю последующую жизнь. Количество фетального гемоглобина, превышающее 2%, считается патологическим. Повышенное его содержание встречается при некоторых гемоглобинопатиях, особенно при талассемии. Незначительное увеличение доли фетального гемоглобина наблюдается при врожденном сфероцитозе (не более 10%), при чисто эритроцитарной гипопластической анемии, хронической лейкемии, коклюше.

Основной частью гемоглобина А является фракция А<sub>1</sub>. Фракция А<sub>2</sub> отсутствует при рождении, а затем медленно нарастает в течение первых пяти месяцев жизни, стабилизируясь на уровне около 2%. Количество гемоглобина А<sub>2</sub>, превышающее 3%, является патологическим: оно встречается при некоторых формах талассемии.

Наряду с рассмотренными типами нормального гемоглобина обнаружено большее количество патологических гемоглобинов. В настоящее время количество описанных типов аномальных гемоглобинов приближается к 100 (Андрианова, 1968), некоторые из них могут явиться причиной тяжелой анемии. Типы гемоглобинов обозначаются заглавными буквами латинского алфавита. Ко времени VIII Международного гематологического конгресса в Токио в 1960 г. уже были использованы все буквы этого алфавита до Q включительно (кроме буквы В) и дополнительно буква S. Конгрессом было принято решение не пользоваться для обозначения вновь открываемых типов гемоглобина немногими оставшимися буквами алфавита, а обозначать эти типы буквами уже описанных наиболее близких гемоглобинов с добавлением первых букв или всего

<sup>1</sup> Исключение составляет гемоглобин М и близкие к нему типы, которые переходят в метгемоглобин, не участвующий в переносе кислорода.

названия города, в котором была обнаружена впервые данная разновидность. Так, например, HbD Chicago обозначает гемоглобин, близкий к HbD и обнаруженный впервые в Чикаго. Кроме того, отмечают гемоглобин по характеру полипептидных цепей греческими буквами, обозначающими полипептидные цепи, с двумя индексами — нижним и верхним. Нижний индекс указывает количество полипептидных цепей данного типа, а верхний — соответствует характеру изменений молекулы гемоглобина в этой цепи. Для нормальных гемоглобинов верхний индекс не ставится. Так, например, нормальный гемоглобин А, имеющий по две

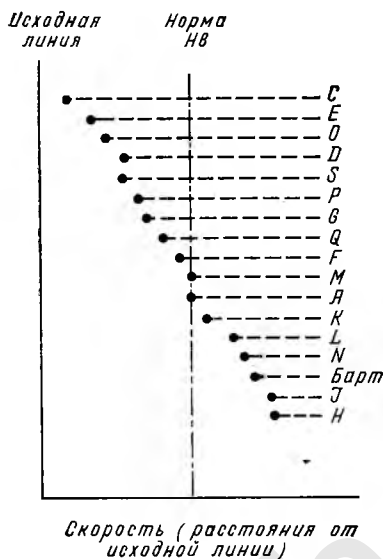


Рис. 23. Электрофоретическая скорость различных гемоглобинов.

нормальные  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи, обозначается  $\alpha_2 \beta_2$ ; гемоглобин S с аномалиями в  $\beta$ -цепях —  $\alpha_2 \beta_2^S$ ; гемоглобин H, аномалия которого заключается в замене  $\alpha$ -цепей  $\beta$ -цепями, —  $\beta_4^H$  (О. Ф. Тарасов, 1965, и др.). В тех случаях, когда известно, в каком месте произошло и каково изменение аминокислоты в полипептидной цепи, указывают порядковый номер замещенной аминокислоты и первые буквы замещающей аминокислоты. Так, например, для обозначения HbC вместо  $\alpha_2 \beta_2^C$  рекомендуется более подробное обозначение  $\alpha_2 \beta_2^{6lys}$ , указывающее на то, что шестая по порядку глутаминовая кислота заменена лизином. Что же касается самих гемоглобинопатий, то они маркируются несколькими буквами, показывающими типы гемоглобина, унаследованные больными и содержащиеся в их крови. При этом целесообразно ставить впереди букву, соответствующую преобладающему гемоглобину. Тогда AS означает гетерозиготную, практически бессимптомную форму серповидноклеточной анемии, SA — менее легкую форму с преобладанием гемоглобина S, SS — тяжелую гомозиготную форму той же анемии, а SC — гемоглобинопатию у двойного гетерозигота, унаследовавшего гемоглобин S от одного из родителей и гемоглобин C — от другого. Исключение составляет лишь талассемия, которая чаще всего обозначается, как T для гетерозиготной формы и TT для гомозиготной (И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, 1962). Сочетание же талассемии с другой гемоглобинопатией обозначается буквой T с добавлением буквы, соответствующей второй аномалии, например TD, TC, TS.

Разные типы гемоглобина удается отличать благодаря различию их физико-химических свойств. Основным способом дифференциации типов гемоглобина является электрофоретический метод, основанный на различии скоростей движения разных гемоглобинов в электрическом поле. В настоящее время чаще всего применяют электрофорез на бумаге. Вследствие разной подвижности гемоглобинов различных типов они проходят неодинаковые пути за определенное время, т. е. находятся на различных, характерных для каждого типа расстояниях от исходной линии.

На рис. 23 схематически показаны положения основных типов гемоглобина при электрофорезе: чем дальше от исходной линии находится

данный гемоглобин, тем больше его электрофоретическая подвижность.

Однако один лишь электрофорез во многих случаях недостаточен для идентификации типа гемоглобина, так как при разных типах возможны одинаковые электрофоретические подвижности. В этих случаях прибегают к дополнительным исследованиям: биохимическим, хроматографическим, физическим. В частности, для выявления фетального гемоглобина F часто пользуются его более высокой, чем у HbA, устойчивостью к щелочам. Гемоглобин S, особенно в редуцированной форме, легко определяется благодаря его плохой растворимости.

**Генетика и распространение.** Как и при большинстве других анемий, обусловленных аномалиями эритроцитов, наследственная передача гемоглинопатий происходит по аутосомному (не сцепленному с полом) типу. В соматических клетках организма гены спарены, причем каждый ген пары передается от одного из родителей. Гены патологических гемоглобинов с измененными  $\beta$ -цепями S, C, D и G, а возможно и некоторых других типов являются, по-видимому, аллелями нормального HbA. Поэтому ген патологического гемоглобина замещает собой ген нормального гемоглобина. Следовательно, если гомозигот или двойной гетерозигот получает от обоих родителей патологические гены, у него должен отсутствовать нормальный гемоглобин (за исключением гемоглобина перелитых больному донорских эритроцитов). Простые же гетерозиготы наследуют наряду с патологическим также ген нормального гемоглобина; в зависимости от соотношения между количеством нормального и патологического гемоглобина, а также других, еще не выясненных факторов, у них наблюдаются различные проявления заболевания — от самых легких практически бессимптомных до нескольких более выраженных. Однако в отличие от врожденного сфероцитоза во всех случаях болезнь протекает сравнительно легко у гетерозиготов, а тяжелые формы ее возможны лишь у гомозиготов или двойных гетерозиготов.

В некоторых случаях встречается более сложное хромосомное сцепление, когда большой является носителем не двух, а трех или четырех генов патологического гемоглобина, что указывает на неаллельность этих генов. По современным воззрениям, гены, контролирующие различные полипептидные цепи, не являются аллельными, т. е. синтез  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей определяется разными генетическими локусами (Hartman и Suskind 1966; McKusick, 1967).

Вопрос о типе наследственной передачи гемоглинопатии представляет известные трудности, так как решение его зависит от характера рассматриваемого наследственного признака. Приняв в качестве критерия вид гемоглобина, придется признать гены патологического и нормального гемоглобина кодоминантными, поскольку у гетерозиготов наблюдаются оба типа гемоглобина. Если же рассматривать только наследственную передачу аномалий системы крови, то ген аномального гемоглобина следует считать доминантным, так как у гетерозиготов всегда имеются те или иные аномалии, например, серповидноклеточные эритроциты всегда отмечаются у ребенка при наличии их хотя бы у одного из родителей. Наконец, с клинической точки зрения ген патологического гемоглобина является рецессивным, ибо лишь у гомозиготов развиваются тяжелые патологические синдромы.

Для окончательного установления типа гемоглинопатии исключительно большое значение имеет семейный анамнез. В то же время он нередко выявляет среди родственников больного бессимптомных носите-

лей аномалии или позволяет объяснить причину легкой анемии у кого-либо из них, происхождение которой оставалось до этого неясным.

При тяжелых гемоглобинопатиях гомозиготы редко доживают до зрелого возраста и, как правило, не дают потомства. Поэтому соответствующий ген патологического гемоглобина должен был бы постепенно затухать и относительное количество его носителей уменьшаться, конечно, при отсутствии новых мутаций и равных условиях жизни и репродукции носителей аномалии и остального населения.

Математический анализ, проведенный многими исследователями (Fischer, 1958; Li Chig-Chun, 1961, и др.), показал, что при летальности гомозиготного состояния и равных условиях существования здоровых людей и гетерозигот с патологическим гемоглобином относительное количество последних не могло бы быть сколько-нибудь значительным. Так, например, если даже принять условно, что в какой-то период все 100% способного к дальнейшей репродукции населения являются такими гетерозиготами, то через 20 поколений (т. е. через 400—500 лет) количество их упало бы до 9%, а еще через 20 поколений — до 4,7%. Поскольку признаки гемоглобинопатий были обнаружены путем изучения скелетов еще у неандертальцев (Zaino, 1964), живших за тысячи поколений до нашего времени, при равных условиях существования и несомненной редкости новых мутаций, количество людей, страдающих гемоглобинопатиями, должно было бы быть ничтожно малым.

Однако в действительности гемоглобинопатии являются одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний человечества. При этом в отличие от других болезней системы крови они в значительной мере связаны с определенными географическими районами. Подавляющее большинство страдающих гемоглобинопатиями являются уроженцами стран Средиземноморья, Тропической Африки (в особенности негры Банту) и Южной Азии либо же их потомками. В то время как среди северных народов наблюдаются лишь единичные случаи гемоглобинопатий, в некоторых южных странах количество больных и носителей патологического гемоглобина весьма велико. Так, Ingram (1963) указывает, что в Италии до 2 млн. человек страдают гемоглобинопатиями, причем в некоторых районах у 30—40% населения отмечаются аномалии гемоглобина. По данным Ю. Н. Токарева (1967), среди населения Экваториальной Африки имеется в среднем 25%, т. е. до 40 млн. носителей гемоглобинов S и C. Очень распространены гемоглобинопатии в Греции, Таиланде и многих других странах. Анализ доклада научной группы по гемоглобинопатиям Всемирной организации здравоохранения (1968) дает основание считать, что количество людей с аномалиями гемоглобина превышает 100 млн. и что сотни тысяч детей погибают ежегодно вследствие различных гемоглобинопатий. Проблемы гемоглобинопатий, несомненно, являются одной из серьезнейших проблем здоровья мира и им уделяется все большее внимание в Международной организации здравоохранения и в мировой гематологической литературе. В Кембридже создан специальный Международный справочный центр по изучению аномальных гемоглобинов.

Столь широкое распространение гемоглобинопатий в отдельных странах, несмотря на быструю гибель гомозигот, может быть объяснено, как указывает Neel (1949, 1957), только двумя возможностями: высокой степенью мутации гена HbA в направлении генов патологических гемоглобинов или какими-либо репродуктивными преимуществами носителей аномалии гемоглобина по сравнению с остальным населением.



Первое из этих объяснений навряд ли является правильным, так как при внимательном семейном анамнезе среди родственников больного гемоглинопатией практически всегда обнаруживались либо носители аномалии, либо лица, страдающие той же болезнью. При частых же мутациях, несомненно, встречались бы изолированные случаи заболевания. Кроме того, при высокой степени мутации должны были бы возникать новые очаги распространения гемоглинопатий. Bannerman (1961) считает, что на одно поколение приходится от  $10^{-6}$  до  $10^{-4}$  мутаций по каждому гену.

Таким образом, остается предположить, что основной причиной широкого распространения гемоглинопатий являются жизненные преимущества носителей аномалий гемоглибина. Поэтому представляется вполне правдоподобной и обоснованной гипотеза Allison (1954), поддержанная многими другими исследователями о защитном действии гемоглибина S против трехдневной тропической малярии, которую вызывает *Plasmodium falciparum*. Было показано, что дети с гемоглином S и C обладают большей резистентностью к данному заболеванию, чем дети, свободные от этой аномалии. Neel (1957) считает, что малярийные паразиты хуже усваивают HbS по сравнению с нормальным гемоглином. Была высказана также мысль, что меньшая длительность жизни эритроцитов с патологическим гемоглином нарушает нормальный цикл развития гаметоцитов (А. С. Циркина, 1964). Хотя при других гемоглинопатиях резистентность к малярии выражена менее четко и является, по-видимому, не единственным репродуктивным преимуществом, имеются все же данные, что талассемия дает повышенную устойчивость к малярии, вызываемой *Plasmodium malariae* и *Plasmodium vivax* (Livingstone, 1964), а гемоглинопатия по гемоглину E — к *Plasmodium vivax* (В. П. Эфроимсон, 1966). Следовательно, в условиях малярийного пояса, в котором, действительно, наиболее распространены гемоглинопатии, можно ожидать, что в среднем потомство гетерозигота — носителя аномалии — будет более многочисленным, чем потомство человека, не обладающего этой аномалией.

Это преимущество настолько важно, что в значительной мере компенсирует гибель гомозиготов и дает возможность стабилизации относительного количества носителей аномалии на определенном, нередко сравнительно высоком уровне. Таким образом, гемоглинопатии представляют собой характерный пример сбалансированного полиморфизма (В. П. Эфроимсон, 1964, 1966). Математическое исследование этого вопроса показало, что после большого числа поколений, прошедших с момента хотя бы одной мутации нормального гемоглибина в сторону патологического (если данная мутация не заглохнет по случайным причинам), этот уровень зависит только от отношения среднего количества выживающих непосредственных потомков одного носителя аномалии к среднему количеству непосредственных потомков людей без этой аномалии. Так, например, если бы это отношение было равно 1,2, то около 30% всего населения страдало бы гемоглинопатиями в гетерозиготной или гомозиготной форме. Ясно, что после ликвидации условий, дающих репродуктивные преимущества носителям аномалий гемоглибина, доля их среди населения начнет постепенно убывать.

Следует отметить, что количество детей гомозиготов с тяжелыми формами заболевания сравнительно невелико по отношению к общему числу носителей аномалии. Если в каком-либо районе выраженная в процентах доля этих носителей по отношению ко всему населению равна  $p\%$ , то при

отсутствии искусственных ограничений браков гетерозиготов доля этих браков будет  $\frac{p^2}{100}$  %. Так как при таком браке только  $\frac{1}{4}$  детей является гомозиготами, то доля рождающихся гомозиготов среди всех рождающихся детей равна  $\frac{p^2}{4 \times 100}$  %. Так, если  $p = 20\%$ , то всего  $\frac{20 \times 20}{400} = 1\%$  рождающихся детей будет гомозиготами; если  $p = 10\%$ , то эта доля снижается до  $0,25\%$ . Так как длительность жизни больных тяжелыми формами гемоглинопатий значительно меньше, чем остальных людей, то доля больных — гомозиготов по отношению ко всему населению будет еще в несколько раз меньше.

Единичные случаи гемоглинопатий в гетерозиготной форме, встречающиеся в странах, расположенных вне эндемических зон, объясняются тем, что при малом по отношению ко всему населению количеству потомков носителей аномалии гемоглинобина, случайно попавших в свободный от гемоглинопатий район или появившихся вследствие мутаций, ген аномалии может сохраняться длительное время (если не исчезнет из-за случайного отсутствия потомков у его носителей) вследствие малой вероятности браков между гетерозиготами, а следовательно, почти полного отсутствия не дающих потомства гомозиготов.

**Лечение и профилактика гемоглинопатий.** До настоящего времени не удалось создать патогенетической терапии гемоглинопатий, позволяющей излечивать тяжелые гомозиготные формы этих заболеваний. Лечение при этих формах является лишь симптоматическим и позволяет продлить жизнь больных, которые тем не менее погибают в подавляющем большинстве случаев в детском или юношеском возрасте. Легкие формы болезни у гетерозиготов (или даже гомозиготов при менее тяжелых видах гемоглинопатий) обычно не требуют постоянного лечения, а лишь внимательного наблюдения с целью своевременного купирования осложнений. Однако и у гетерозиготов наследственные аномалии гемоглинобина неизлечимы и передаются потомству по законам наследственности.

Поэтому особенно большое значение приобретают вопросы профилактики гемоглинопатий. Sampsonopratrus (1938) предлагал в свое время отказаться от потомства всем носителям аномалии гемоглинобинов. Однако подобное предложение, не говоря уже о его недопустимости с моральной точки зрения, не дало бы полного эффекта вследствие невозможности выявления всех носителей аномалии, а также вероятности возникновения новых мутаций. Более разумным было бы не рекомендовать браки между гетерозиготами, но при этом вследствие прекращения рождения нежизнеспособных гомозиготов относительное количество носителей аномалии гемоглинобина перестало бы убывать и сохранилось бы на современном уровне неопределенно долгое время.

**Классификация гемоглинопатий.** Количество возможных видов гемоглинопатий очень велико, так как теоретически каждому типу патологического гемоглинобина и любому их сочетанию может соответствовать своя форма заболевания. Однако задача классификации и описания гемоглинопатий облегчается тем, что большинство аномалий гемоглинобина не приводит к развитию анемии или других болезненных симптомов и до настоящего времени удалось обнаружить только сравнительно небольшое количество сочетаний патологических гемоглинобинов, вызывающих выраженные клинические проявления. В отношении новых, сравнительно редких типов гемоглинобина не исключено, что отсутствие симптомов болезни у их носителей связано с малой распространен-

ностью этих гемоглобинов, не позволяющей наблюдать гомозиготов, появление которых крайне маловероятно. К тому же большинство открытых в последнее время типов гемоглобина имеет лишь местное значение и далеко не во всех случаях доказано, что они являются действительно патологическими и отличаются от ранее найденных. Поэтому мы ограничимся рассмотрением уже достаточно изученных и в то же время наиболее распространенных гемоглобинопатий. К ним относятся талассемия и заболевания, связанные с патологическими гемоглобинами S, C, D, E и некоторыми другими.

Самыми распространенными и в то же время самыми тяжелыми из заболеваний, вызванных аномалиями гемоглобина, являются талассемия, связанная с нарушением синтеза нормального гемоглобина в  $\beta$ - или  $\alpha$ -полипептидных цепях, и серповидноклеточная анемия, обусловленная патологическим гемоглобином S. Эти аномалии в структуре или синтезе гемоглобина приводят к тяжелым анемиям в гомозиготном состоянии и к мягко протекающим заболеваниям у гетерозиготов. Возможны также различные сочетания генов талассемии и аномального гемоглобина S между собой и с генами других аномалий гемоглобина у двойных гетерозиготов, приводящие в большинстве случаев к анемиям средней тяжести. Поэтому следует в первую очередь выделить одну группу гемоглобинопатий, связанных с талассемией, и вторую — с аномальным гемоглобином S.

В следующую группу можно включить бессимптомные у гетерозиготов гемоглобинопатии с гемоглобинами C, D, E, G. Эти гемоглобины могут явиться причиной легкой анемии у гомозиготов и значительно более тяжелой — у двойных гетерозиготов при сочетании с геном талассемии или гемоглобина S. Их целесообразно объединить под предложенным Huehns (1956) названием «гомозиготные гемоглобинопатии», подчеркивающим их бессимптомность при гетерозиготных состояниях. К ним же, вероятно, следует отнести достаточно выраженную, но пока еще мало изученную анемию, связанную с патологическим гемоглобином Q (Smith, 1960).

Особое место занимают гемоглобинопатии, при которых частично нарушается основная функция эритроцитов — перенос кислорода. К ним относятся гемоглобинопатии, обусловленные различными вариантами гемоглобина M, а также сравнительно недавно открытым гемоглобином «Kansas» (Reissman и соавт., 1961).

Наконец, в отдельную группу следует отнести аномалии гемоглобина, при которых либо вообще отсутствуют, либо до сих пор еще не обнаружены клинические проявления. В число этих гемоглобинов входят типы G, I, J, K, L и многие другие, в том числе недавно открытые.

Таким образом, можно принять следующую упрощенную, охватывающую лишь основные виды гемоглобинопатий, классификацию.

### 1. Талассемия и ее сочетания

1. Талассемия — гетерозиготная форма — (T)
2. Талассемия — гомозиготная форма — (TT)
3. Талассемия + гемоглобинопатия C — (TC)
4. Талассемия + гемоглобинопатия D — (TD)
5. Талассемия + гемоглобинопатия E — (TE)
6. Талассемия + гемоглобинопатия H — (TH)
7. Талассемия + гемоглобинопатия G — (TG)
8. Талассемия + различные связанные с ней аномалии гемоглобина

## II. Серповидноклеточная анемия и ее сочетания

1. Серповидноклеточная анемия — гетерозиготная форма (AS)
2. Серповидноклеточная анемия — гомозиготная форма (SS)
3. Серповидноклеточная анемия + талассемия (ST)
4. Серповидноклеточная анемия + наследственный сфероцитоз
5. Серповидноклеточная анемия + гемоглобинопатия C (SC)
6. Серповидноклеточная анемия + гемоглобинопатия D (SD)
7. Серповидноклеточная анемия + гемоглобинопатия G (SG)

Описаны также иные, редко встречающиеся сочетания серповидноклеточной анемии с другими аномалиями гемоглобида E, J, N и т. п.

## III. Гомозиготные гемоглобинопатии

1. C — гемоглобинопатия (CC)
2. D — гемоглобинопатия (DD)
3. E — гемоглобинопатия (EE)
4. Q — гемоглобинопатия (QQ)

## IV. Гемоглобинопатии, нарушающие перенос кислорода

1. Различные варианты M — гемоглобинопатии
2. Гемоглобинопатия «Kansas».

## V. Бессимптомные аномалии гемоглобина

Гемоглобинопатии G, I, J, K, L и др.

Наряду с перечисленными видами гемоглобинопатий Huehns и Shooter описали в 1965 г. несфероцитарную гемолитическую анемию, связанную с некоторыми открытыми за последнее пятилетие гемоглобинами («Zürich», «Köln», «Seattle», «St. Mary» и др.) и обусловленную их нестабильностью. Однако пока имеется еще мало данных о патогенезе и клинике этого заболевания.

## 2. ТАЛАССЕМИЯ

**Общие сведения.** Наиболее характерными чертами талассемии являются врожденные нарушения эритропоэза, структуры эритроцитов и синтеза гемоглобина, проявляющиеся в снижении интенсивности образования гемоглобина A взрослых, увеличении содержания в эритроцитах фетального гемоглобина F — нередко до 50—90%, повышении количества гемоглобина A<sub>2</sub>, а также в ряде морфологических отклонений эритроцитов от нормы. Эти отклонения заключаются в гипохромии и микроцитозе со значительным анизоцитозом и пойкилоцитозом и в появлении так называемых мишеневидных эритроцитов — очень тонких и бледных (называемых иногда лептоцитами) с более густой окраской в центре, придающей им вид стрелковых мишеней. Талассемия встречается в самых различных формах: от совсем легких, практически бессимптомных, до крайне тяжелых, несовместимых с жизнью. В тяжелых случаях отклонения от нормы в системе крови сопутствуют резкие изменения скелета, своеобразный внешний вид больных детей, отставание в физическом и умственном развитии.

Аномалии эритроцитов приводят к сокращению длительности их жизни, т. е. к усилению гемолитических процессов. Вследствие нарушений эритропоэза повышенный гемолиз в значительно меньшей степени, чем при гемолитических анемиях с нормальным состоянием эритропоэтических функций, компенсируется увеличением активности костного мозга. В результате резко снижается уровень эритроцитов и особенно количество гемоглобина. Развивается тяжелая анемия и для поддержания жизнедеятельности организма требуются систематические переливания крови. Усиленное разрушение эритроцитов и трансфузии приводят к гемосидерозу и гемохроматозу, вследствие которых возникают различные осложнения. При тяжелых формах заболевания наиболее грозным из них является сердечная недостаточность, развитию которой способствует постоянная гипоксия.

В 1925 г. Cooley и Lee выделили тяжелую форму талассемии как самостоятельное заболевание. До этого ее рассматривали как одну из разновидностей анемий, описанных еще в прошлом столетии Von Jaksch. Почти одновременно Rietti, а несколько позднее Greppi и Micheli описали более легкую форму талассемии. Вслед за этим появились многочисленные работы, преимущественно итальянских, а также американских и греческих ученых, в которых уточнялись и дополнялись различные клинические и гематологические проявления этого заболевания. Несмотря на то что различие между гемоглобином взрослых и новорожденных было известно уже с 1866 г., только в 1948 г. Vecchio установил повышение содержания фетального гемоглобина при талассемии. После работы Vecchio и работы Pauling с сотрудниками, опубликованной в 1949 г., в которой был описан патологический гемоглобин S, проведено огромное количество исследований талассемии, которые осветили многие аспекты различных ее форм, в частности, наследственный характер этой болезни, но все же не дали возможности окончательно выявить ее патогенез.

Название «талассемия» происходит от сочетания греческих слов «море» и «кровь» и связано с тем, что эта болезнь была впервые обнаружена и до сих пор наиболее распространена среди лиц, происходящих из районов Средиземного моря. Она известна также под другими названиями: «средиземноморская анемия», «мишеневидноклеточная анемия», «врожденный лейкоцитоз», «анемия Кули». Однако наиболее распространенным остается термин «талассемия», несмотря на его неточность.

Вначале талассемия была обнаружена в США у лиц средиземноморского происхождения и в Италии. Хотя большинство больных талассемией являются уроженцами центральных и восточных районов Средиземного моря — Италии, Греции, Сирии, Кипра, Крита, Корсики, Северной Африки или же их потомками, в настоящее время установлено, что талассемия встречается почти во всех странах мира. Значительные очаги ее имеются в Судане, Алжире, Тунисе, Турции, Ираке, Иране, Индии, Таиланде, Южном Китае, Индо-Китае, Индонезии, на Филиппинах, в Экваториальной Африке и в других районах. Отдельные семьи, пораженные талассемией, наблюдались и среди населения северных стран (McFarland и Pearson, 1960). Lehmann и Huntsman (1966) указывают, что в Англии обнаружено 60 семейств, где имеются больные талассемией.

Первое сообщение об одном, правда, недостаточно аргументированном случае талассемии в СССР было опубликовано в 1956 г. К. В. Степановой. В последние годы большое количество случаев было обнаружено в южных республиках Советского Союза: Азербайджане (А. М. Ахундова, 1966; А. М. Ахундова, А. С. Циркина, 1962; А. А. Юсуфова, 1964), Грузии

(Э. Г. Метревели, 1965), Узбекистане (М. Д. Бриллиант, А. И. Воробьев и соавт., 1966), Таджикистане (Р. Ф. Гарьковцева, 1966; А. Г. Марачев, 1965). Описана также одна русская семья, происходящая из Пензенской области, члены которой обладали признаками талассемии (Л. И. Идельсон, А. С. Циркина и Е. Н. Мешинэ, 1966).

Мнение о месте возникновения и путях распространения талассемии различно. Основываясь на данных археологических раскопок в Южной Италии, при которых были обнаружены скелеты людей верхнего палеолита с характерными при талассемии изменениями костей, Zaino (1964) полагает, что это заболевание возникло около 50 тыс. лет назад в затопленной ныне долине между Италией и Грецией, т. е. между областями наибольшего современного распространения его. Как указывает Ваппертман, о талассемии в Древней Греции упоминал еще Гиппократ за 400 лет до нашей эры.

Появление талассемии в странах Ближнего Востока и Южной Азии некоторые авторы связывают с древнегреческой колонизацией, торговлей и завоеваниями, в частности Александра Македонского (Chernoff, 1959; Romer и Dorken, 1956).

В противоположность этому Brumpt (1964) предполагает азиатское происхождение талассемии и распространение ее монгольскими завоевателями и находившимися на службе Византии гуннами. Однако возможны и другие первоначальные очаги, так как уже в египетских захоронениях, относящихся к 2000 г. до нашей эры, были обнаружены скелеты детей с характерными при этом страдании изменениями черепа (Hrdlicka; цит. по Zaino, 1964).

Вполне логично также мнение Bernard и Ruffié (1966) о возможности возникновения в различных географических районах независимых мутаций, приведших к распространению талассемии.

Как и при других гемоглобинопатиях, характер заболевания тесно связан с тем, наследуются ли эти аномалии по гомозиготному или гетерозиготному типу. Как правило, у гомозиготов развивается тяжелая смертельная форма болезни, в то время как у гетерозиготов она проявляется в легкой, а иногда и бессимптомной форме. Однако тяжесть заболевания при каждом из этих видов талассемии варьирует в широких пределах, так как степень выраженности гена талассемии может быть различной. Поэтому не всегда наблюдается полное соответствие между клиникой и генетикой — иногда талассемия протекает не очень тяжело у гомозиготов и в то же время описаны случаи тяжелого заболевания у гетерозиготов. Следует, однако, отметить, что отсутствие второго патологического гена не всегда достоверно; поэтому Smith (1960) рекомендует в подобных случаях искать признаки других гемоглобинопатий у того из родителей, у которого не обнаружены характерные черты носительства талассемии.

Многообразие клинических проявлений талассемии, особенно ее гетерозиготных форм, дает основание предположить, что встречаются различные варианты талассемии, определяемые разными генами. Это затрудняет разграничение ее форм и создание строгой классификации. Тем не менее удобно условно разделить все виды талассемии на две большие группы — большую талассемию (*thalassemia major*) и малую талассемию (*thalassemia minor*), первая из которых представляет тяжелую форму, развивающуюся в основном у гомозиготов, а вторая — легкую форму, свойственную гетерозиготам. Учитывая наблюдаемые различия в тяжести заболевания, целесообразно выделить из большой талассемии более легкий вид, который можно назвать промежуточной талассемией (*thalassemia*

intermedia), а из малой талассемии — практически бессимптомную форму — минимальную талассемию (thalassemia minima). Последняя форма является по существу лишь носительством аномального гена, обнаруживаемым специальными исследованиями (генетический семейный анализ, детальное изучение гемоглобина, выявление морфологических особенностей крови).

Существует мнение, что талассемию не следует относить к гемоглобинопатиям, поскольку при этом заболевании отсутствуют патологические гемоглобины. Однако подобное сужение понятия «гемоглобинопатия» нельзя признать правильным, так как наличие у детей или взрослых большого количества не свойственного их возрасту гемоглобина, несомненно, является патологией гемоглобинообразования. К тому же клиника талассемии связана, вероятно, не столько с избытком фетального гемоглобина, который не вызывает болезненных явлений у новорожденных, сколько с другими более глубокими и тонкими патогенетическими механизмами (Zuelze, Neel и Robinson, 1956, Pearson, 1962). В пользу подобного предположения говорит и отсутствие корреляции между содержанием гемоглобина F в эритроцитах и тяжестью заболевания. Необходимо также подчеркнуть, что малое количество эритроцитов с аномальным гемоглобином отнюдь не характеризует благоприятное течение заболевания, так как оно может быть связано с понижением длительности жизни патологических эритроцитов.

Следует отметить встречающуюся у негров Африки бессимптомную аномалию синтеза гемоглобина, заключающуюся в генетически обусловленном отсутствии перехода в конце внутриутробной жизни от продукции гемоглобина F к продукции типов A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>. Даже в описанном Wheeler и Krevans (1961) гомозиготном случае со 100% гемоглобина F не проявлялись никакие патологические признаки.

Как уже было отмечено, в норме у взрослого человека и ребенка старше 2 лет более 95% гемоглобина относится к типу A<sub>1</sub>, 2—3% — к типу A<sub>2</sub> и около 2% — фетальный гемоглобин. Доля гемоглобина A<sub>2</sub> может увеличиваться в 2 раза, что почти всегда связано с малой талассемией; у 90% родителей детей, больных большой талассемией, также обнаруживается повышенное количество гемоглобина A<sub>2</sub>. Точно так же повышенное количество фетального гемоглобина, хотя и не патогномонично для талассемии, является одной из характерных ее особенностей.

Гемоглобин A<sub>1</sub> имеет две  $\alpha$ - и две  $\beta$ -полипептидные цепи, формула его  $\alpha_2\beta_2$ . Гемоглобин F имеет две  $\alpha$ -цепи, не отличающиеся от нормальных цепей A<sub>1</sub>, но вторые его полипептидные цепи обладают химическими отличиями от нормальных  $\beta$ -цепей и обозначаются поэтому как  $\gamma$ -цепи (Schroder и Matsuda, 1958). Следовательно, его структуру можно выразить, как  $\alpha_2\gamma_2$ . Гемоглобин A<sub>2</sub> также имеет две нормальные  $\alpha$ -цепи и вторые цепи, отличающиеся от нормальных цепей, обозначаемые буквой  $\delta$  (Muller и Jonxis, 1960). Таким образом гемоглобин A<sub>2</sub> содержит две  $\alpha$ - и две  $\delta$ -цепи и должен быть обозначен  $\alpha_2\delta_2$ .

Гены талассемии определяют ослабление синтеза  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепей и тем самым подавление синтеза гемоглобина A<sub>1</sub>. Можно представить себе два различных механизма этого явления. Первый заключается в том, что при талассемии, как и при других гемоглобинопатиях, происходит замещение какой-либо из аминокислот в  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепи, но это замещение не вызывает изменения молекулярного заряда и поэтому не может быть обнаружено электрофорезом. Itano и Pauling (1961) считают возможным существование подобных замещений на химически, но не электрофоретически

отличающиеся аминокислоты. По этой теории талассемия является настоящей гемоглинопатией, но до сих пор еще не выявленной аномалией гемоглобина. Другой возможный механизм может заключаться в существовании генов, воздействующих на интенсивность синтеза отдельных полипептидных цепей. При талассемии аномалии этих генов могут вызвать подавление синтеза  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепи нормального гемоглобина взрослых А (Ingram и Stretton, 1959) или же заблокировать переход от синтеза фетального гемоглобина к продукции гемоглобина взрослых.

Независимо от того, какая из этих гипотез является справедливой, сущность талассемии состоит в том, что нарушен синтез нормального гемоглобина А в его  $\alpha$ - или  $\beta$ -полипептидных цепях. В соответствии с этим следует различать две основные формы талассемии:  $\alpha$ -талассемию и  $\beta$ -талассемию.

Бета-талассемия является наиболее часто встречающейся формой, особенно у лиц средиземноморского происхождения. Гетерозиготы с  $\beta$ -талассемией получают от родителей один нормальный  $\beta$ -ген и один талассемический при нормальных  $\alpha$ -цепях. Из-за этого несколько снижается синтез гемоглобина  $A_1$ , что приводит к легкой анемии. Синтез же  $\delta$ -цепей не нарушен и поэтому относительно возрастает продукция гемоглобина  $A_2$ . У гомозиготов с  $\beta$ -талассемией подавлен синтез  $\beta$ -цепей, а следовательно, и гемоглобина  $A_1$ . Поскольку  $\gamma$ -цепи не затронуты, продолжается синтез фетального гемоглобина F, который Singer с сотрудниками (1954) и другие авторы рассматривают как компенсаторную ответную реакцию на извращение синтеза нормального гемоглобина. Они полагают также, что ген талассемии является слабым ингибитором образования фетального гемоглобина.

При значительно реже встречающейся  $\alpha$ -талассемии, наблюдаемой преимущественно у негров и уроженцев Юго-Восточной Азии, нарушен синтез всех трех типов гемоглобина  $A_1$ ,  $A_2$  и F, поскольку в состав каждого из них входят две  $\alpha$ -цепи. Однако гетерозиготы с  $\alpha$ -талассемией остаются практически здоровыми и даже бессимптомными, что осложняет выявление этой формы талассемии. По-видимому, одного гена достаточно для обеспечения нормальных функций гемоглобина. При гомозиготном состоянии по  $\alpha$ -талассемии нарушается синтез всех типов нормального гемоглобина, что, вероятно, несовместимо с жизнью и приводит к гибели еще в раннем внутриутробном периоде.

Lie Injo, Thang Eng и Lie Hong Gie (1961) и другие авторы сообщают о случаях выкидышей и мертворожденных детей, при которых у обоих родителей была установлена гетерозиготная форма  $\alpha$ -талассемии. Lehmann и Huntsman (1966) указывают, что еще не описаны случаи гомозиготности по  $\alpha$ -талассемии. Поэтому наблюдавшиеся при талассемии гомозиготы страдали  $\beta$ -талассемией, а их родители являлись гетерозиготами по  $\beta$ -талассемии с повышенным содержанием гемоглобина  $A_2$ ; это обстоятельство представляет ценный диагностический признак.

Отличие генов  $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии подтверждается также различными последствиями их сочетания с генами патологических гемоглобинов S и C, обуславливающих нарушение  $\beta$ -цепей. В то время как сочетание генов  $\beta$ -талассемии и гемоглобинов S и C приводит к тяжелым анемиям, близким к гомозиготной форме, двойные гетерозиготы по  $\alpha$ -талассемии и этим гемоглобинам страдают лишь легкой анемией или изредка анемией средней тяжести.

В последние годы привлекает внимание связь между  $\alpha$ -талассемией и появлением патологического гемоглобина H, все четыре полипептидные



цепи которого являются  $\beta$ -цепями, что характеризуется его формулой  $\beta_4\text{H}$ . Сообщение об этом типе гемоглобина, имеющем наибольшую из известных электрофоретическую подвижность, опубликовали впервые в 1956 г. Rigas, Koler и Osgood. Он был обнаружен вначале в одной китайской семье, но в дальнейшем выявлялся и у представителей других народов: филиппинцев, тайландцев, греков, итальянцев и даже шведов.

Гемоглобин Н проявляется только в присутствии талассемии (Wolff и соавт., 1958; Weatherall, 1965, и др.). Motulsky (1956) считает гемоглобинопатию Н идентичной с талассемией. Однако более правдоподобным следует признать мнение Bannerman (1964), Pearson (1962) и др., что гемоглобинопатия Н представляет собой результат взаимодействия гена талассемии с еще не выясненным генетическим дефектом, нарушающим синтез  $\alpha$ -цепей и стимулирующим синтез  $\beta$ -цепей. Следует отметить, что внутриэритроцитарные включения, наблюдаемые при талассемии, можно считать связанными с гемоглобином Н (Rigas и соавт., 1956; Л. Б. Юшкевич, 1961).

Характерным для  $\alpha$ -талассемии является наличие у плода и новорожденного особого гемоглобина Bart с формулой  $\beta_4$ , являющегося фетальным вариантом гемоглобина Н (Hunt и Lehmann, 1959). Обнаружение этого гемоглобина нередко является единственным признаком  $\alpha$ -талассемии у ребенка и его родных.

Кроме гемоглобина Н, при заболеваниях, практически неотличимых от талассемии, выделены некоторые специфические виды гемоглобина: «Lepore» (Jonxis, 1961; Gerald и Diamond, 1958), «Pylos» (Fessas и соавт., 1962).

Исследованиями Bannerman (1964), Grinstein с соавторами (1960), Lüdin (1962) было показано, что аномалии образования молекулы гемоглобина касаются не только глобиновой ее части, но и гема. Уменьшается скорость синтеза протопорфирина и частично блокируется его соединение с железом. При талассемии найдены также некоторые ферментативные отклонения, роль которых в ее патогенезе еще недостаточно ясна. Так, Reynolds и соавт. обнаружили в 1957 г. значительное повышение количества аргеназы эритроцитов. Работами ряда авторов, в том числе и сотрудников нашего института Р. Ф. Гарькавцевой (1961) и Ф. Б. Репиной (1965), установлено понижение активности фермента Г-6-ФД во многих случаях талассемии. Steiner, Baldini и Dameshek (1964) указывают на снижение активности ферментов  $\delta$ -алазы и гем-синтазы в костном мозгу. Astaldi и соавт. (1954) считают характерным для тала семии наличие в эритроцитах некоторых веществ, дающих положительную реакцию Шиффа.

Таким образом, хотя патогенез талассемии до сих пор еще не может считаться установленным, не вызывает сомнений, что это заболевание обусловлено многими наследственными нарушениями гемоглобинообразования и поэтому должно быть включено в группу наследственных гемоглобинопатий.

**Кровь и костный мозг при талассемиях.** Глубокие нарушения в системе крови при большой талассемии приводят к развитию резко выраженной гипохромной микроцитарной анемии. Уже вскоре после первых симптомов заболевания количество эритроцитов снижается до 2 — 3 млн. в  $1\text{ мм}^3$ ; вследствие гипохромности эритроцитов еще в большей степени падает уровень гемоглобина. Цветной показатель находится в большинстве случаев в пределах от 0,5 до 0,7, но нередко бывает еще более низким.

Во избежание дальнейшего падения уровня гемоглобина, представляющего опасность для жизни больного, приходится систематически производить трансфузии крови, частота которых определяется тяжестью заболевания.

Особенно характерными являются морфологические изменения эритроцитов и наличие многочисленных дегенеративных форм. Отмечаются тела Гейнца, пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная зернистость,

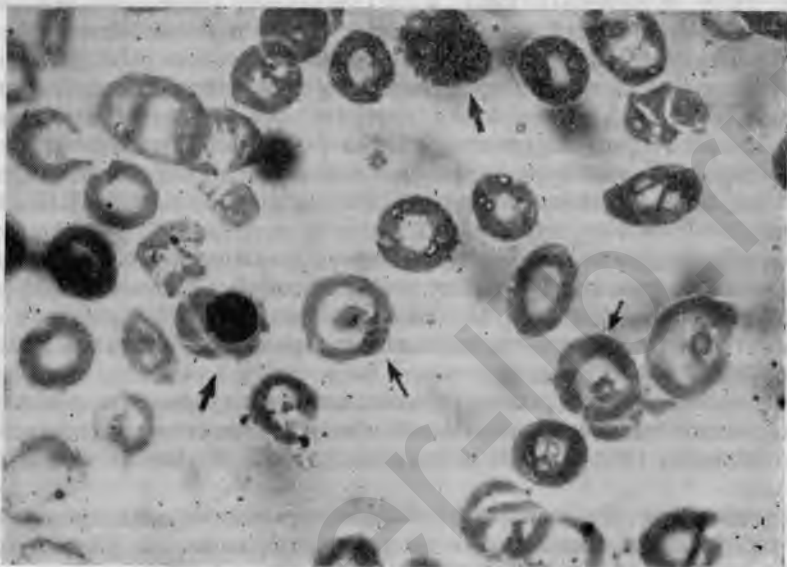


Рис. 24. Периферическая кровь при талассемии (тонкими стрелками показаны мишеневидные эритроциты, толстыми — нормобласты).

глубокая гипохромия, значительный анизоцитоз, фрагменты эритроцитов — шизоциты. Наряду с овальными эритроцитами встречаются эритроциты, напоминающие по форме грушу, восьмерку, запятую, лопаточку. Ни при каком другом заболевании не встречается столь значительный пойкилоцитоз.

Важной в диагностическом отношении особенностью талассемии является наличие крайне плоских, бледных, прозрачных эритроцитов большого диаметра так называемых лептоцитов. Значительная часть лептоцитов своеобразно окрашена вследствие концентрации гемоглобина по их периферии и в центре. Поэтому, кроме темно окрашенной периферической зоны, они имеют темную окраску и центр эритроцита. Как уже было отмечено выше, такой эритроцит называется мишеневидным из-за его сходства со стрелковой мишенью (рис. 24). Эти клетки не являются, однако, патогномичными при талассемии, их можно получить даже *in vitro* из нормальных эритроцитов. Они наблюдаются и при других тяжелых анемиях, особенно при серповидноклеточной анемии и разных смешанных гемоглинопатиях, а также после спленэктомии и при болезнях печени. Тем не менее мишеневидные эритроциты помогают постановке диагноза, так как они встречаются у  $\frac{2}{3}$  больных талассемией любой формы и степени тяжести.

Диаметры эритроцитов колеблются в широких пределах. Кривая Прайс — Джонса растянута от 3 до 12 мк. Пойкилоцитоз затрудняет измерение диаметра эритроцитов, вследствие чего получаемые при талассемии кривые Прайс — Джонса не являются достоверными. К тому же они не отражают действительные размеры эритроцитов, так как, несмотря на резкий микроцитоз, т. е. уменьшение объема эритроцитов, диаметр многих из них значительно больше средней нормы вследствие малой их толщины. Поэтому более характерным показателем является не диаметр, а объем эритроцитов, который всегда уменьшен при большой талассемии. По данным Р. Ф. Гарькавцевой (1966), средний объем эритроцитов при талассемии равен  $67 \text{ мк}^3$ , уменьшаясь при тяжелых формах до  $55\text{—}60 \text{ мк}^3$ , средний диаметр  $6,7 \text{ мк}$ , средняя толщина  $1,76 \text{ мк}$ , сферический индекс  $3,8$ , среднее содержание гемоглобина  $24,2$  пикограмма (пкг).

При большой талассемии в мазках крови всегда встречаются ядерные эритроциты. Количество их колеблется в широких пределах: от  $5\text{—}6$  и почти до  $100$  на  $100$  лейкоцитов. Размеры и степень зрелости этих эритроцитов различны, но в большинстве случаев они представляют собой типичные нормобласты и микронормобласты с пикнотическим ядром. Такие эритроциты ясно видны на рис. 24.

Характерным для талассемии является своеобразное изменение осмотической резистентности эритроцитов. В то время как минимальная резистентность близка к нормальной, максимальная — значительно повышена и гемолиз завершается при очень малых концентрациях  $\text{NaCl}$  — до  $0,2$ ; иногда гемолиз не заканчивается даже в дистиллированной воде. Это объясняется тем, что гемолиз части эритроцитов, имеющих обычную форму, начинается в тех же условиях, как и у нормальных; лептоциты же, имеющие очень малую толщину, обладают большой осмотической стойкостью, так как способны впитать значительно больше жидкости до предельного их набухания. В противоположность этому, как установили Margmont и Bianchi (1948), механическая резистентность эритроцитов при талассемии понижена. По их мнению, это может служить объяснением повышенной фрагментации эритроцитов *in vivo*, являющейся одной из причин уменьшения длительности их жизни. Как уже было отмечено, эритроциты больных талассемией обладают некоторыми цитохимическими особенностями, которые могут также иметь значение для развития анемии.

В костном мозгу при тяжелой талассемии имеется крайне резкая эритробластическая гиперплазия, значительно ббльшая, чем при других гемолитических анемиях. Преобладают базофильные нормобласты и микронормобласты и содержится большое количество ранних эритробластов, т. е. наблюдается сдвиг костномозгового эритропоэза влево. Значительно понижено миелоидно-эритроидное отношение — до  $\frac{1}{5}\text{—}\frac{1}{8}$  и менее. В то же время наблюдаются большие очаги экстрамедуллярного кроветворения. Количество же ретикулоцитов в периферической крови хотя и повышается, но далеко не в такой степени, как при других гемолитических анемиях. Относительное количество ретикулоцитов составляет чаще всего от  $20$  до  $80\%_{/00}$ .

Отмеченные особенности периферической крови и костного мозга при талассемии в известной мере характеризуют качественно эритрокинетику при этом заболевании. Однако для обоснованного суждения о патогенезе любой анемии необходимо базироваться на количественных эритрокинетических исследованиях. Многими авторами были проведены подобные исследования (Kaplan и Zuelzer, 1950; Erlandson и соавт., 1958; Sturgeon

и Finch, 1957). Особенно подробное изучение эритрокинетики при талассемии было проведено нашей аспиранткой Р. Ф. Гарькавцевой (1966) у детей Таджикской ССР.

В результате всех этих работ можно считать установленным заметное сокращение средней длительности жизни эритроцитов при большой талассемии. Пониженной оказывается длительность жизни эритроцитов больного, перелитых как ему самому, так и здоровому реципиенту, в то время как эритроциты здорового донора циркулируют нормальное время в крови больного. Это указывает на то, что причиной усиленного разрушения эритроцитов являются их внутренние дефекты. Лишь в отдельных случаях при резком гиперспленизме несколько снижается длительность жизни эритроцитов нормального донора, перелитых больному талассемией. По-видимому, под влиянием селезенки появляется внеклеточный гемолитический фактор, который, однако, быстро исчезает после спленэктомии (Erlandson и соавт., 1958; Wolff и соавт., 1964).

По данным Р. Ф. Гарькавцевой, средняя длительность жизни эритроцитов уменьшается при талассемии в большинстве случаев лишь в 3—4 раза, т. е. в меньшей степени, чем при других гемолитических анемиях. Подобное снижение длительности жизни эритроцитов не вызвало бы при нормальном состоянии компенсаторной функции эритропоэтической системы значительного уменьшения количества эритроцитов и уровня гемоглобина.

Резкое уменьшение числа эритроцитов при большой талассемии может быть объяснено только недостаточной компенсаторной способностью костного мозга, т. е. нарушениями эритропоэза. Детальные исследования Р. Ф. Гарькавцевой показали, что усиление эритропоэза, имеющее место при талассемии, далеко не соответствует степени гипоксии и намного меньше, чем, например, при наследственном сфероцитозе. Так, при снижении общего количества гемоглобина в 3 раза у детей, страдавших талассемией, эритропоэз увеличивается в большинстве случаев не более чем в 2—3 раза по сравнению с эритропоэзом при нормальном уровне гемоглобина. При наследственном же сфероцитозе или других гемолитических анемиях, при которых сохраняется нормальная компенсаторная способность костного мозга, эритропоэз усилился бы в тех же условиях в 8—10 раз.

Бурная эритробластическая реакция кроветворной системы при явно недостаточном эффективном эритропоэзе свидетельствует о том, что при тяжелых формах талассемии резко усиливается потенциальный эритропоэз, но нарушается окончательное созревание нормобластов и выход зрелых эритроцитов в периферическую кровь. Это подтверждается работами Sturgeon и Finch (1957), исследовавших при талассемии кругооборот плазменного железа, утилизацию железа эритроцитами, длительность жизни эритроцитов и содержание уробилиногена в кале. Они пришли к выводу, что, как и при других гемолитических анемиях, имеет место резкое повышение скорости кругооборота железа, характеризующее усиление потенциального эритропоэза, но существует дефект эритропоэтической системы, затрудняющий окончательное созревание эритроцитов и поступление их в циркулирующую кровь.

Вполне вероятно, что именно вследствие недостаточности эффективного эритропоэза и тщетных попыток организма скомпенсировать эту недостаточность усиленной эритробластической реакцией при талассемии наблюдается значительно более резкая эритробластическая гиперплазия, чем при других гемолитических анемиях.

Таким образом, патогенез тяжелой анемии при большой талассемии определяется снижением средней длительности жизни эритроцитов (не очень значительным по сравнению с другими гемолитическими анемиями) и недостаточным компенсаторным усилением эритропоэза при резко повышенном потенциальном. Эффективный эритропоэз хотя и увеличивается по мере снижения уровня гемоглобина, но в значительно меньшей степени, чем при нормальном состоянии кроветворной системы.

Следует отметить, что при талассемии действительная интенсивность гемолиза (т. е. количество ежедневно разрушающихся эритроцитов) относительно невелика, так как длительность жизни эритроцитов не очень мала, а общее их количество значительно понижено. Однако кажущаяся интенсивность разрушения эритроцитов, измеренная по количеству уробилиногена мочи и кала, очень велика, больше, чем при других гемолитических анемиях, так как огромное количество эритробластов разрушается в очагах кроветворения, а продукты их распада выделяются теми же путями, что и продукты распада эритроцитов. В связи с этим наблюдается билирубинемия, хотя и умеренная, обычно 1,5—3 мг%.

Роль фетального гемоглобина в развитии анемии при талассемии не вполне ясна и, по-видимому, меньше, чем предполагалось раньше. Это подтверждается уже отмеченным выше отсутствием корреляции между количеством фетального гемоглобина и тяжестью анемии, а также тем, что содержание этого гемоглобина при малой талассемии бывает иногда даже выше, чем при большой. Следует полагать, что при талассемии имеются количественные и качественные нарушения синтеза нормального гемоглобина  $A_1$ ; это приводит к дегенеративным отклонениям эритроцитов от нормы и уменьшенному содержанию в них гемоглобина, а также к недостаточной компенсаторной способности эритропоэтической системы.

Несмотря на гипохромность эритроцитов, содержание железа в плазме повышено при талассемии и достигает 200—350 мг%, при почти полном отсутствии латентной железосвязывающей способности, т. е. при полном использовании железосвязывающей способности плазмы. Как правило, несколько увеличивается содержание в крови протопорфирина, а иногда и копропорфирина. Все это еще раз подтверждает нарушение синтеза гемоглобина при талассемии.

При гетерозиготной форме — малой талассемии — отклонения от нормы периферической крови и костного мозга значительно меньше, чем при большой талассемии. Уровень эритроцитов остается близким к нормальному, а в некоторых случаях даже повышен. Однако вследствие резко выраженной гипохромности эритроцитов количество гемоглобина обычно заметно ниже нормы, от 9 до 12—13 г%. Этим и объясняется изредка встречающаяся полиглобулия, которая является компенсаторной реакцией на снижение количества гемоглобина. Длительность жизни эритроцитов мало отличается от нормы или несколько понижена, но это понижение скомпенсировано усилением эритропоэза.

Морфологическая картина более разнообразна, чем при большой талассемии. Средний объем эритроцитов значительно понижен. Преобладают гипохромные микроциты, напоминающие эритроциты при железодефицитной анемии. Характерным является то, что наряду с микроцитами встречаются гипохромные, плоские макроциты. Приблизительно у половины больных в мазках крови видны мишеневидные эритроциты, часто наблюдаются овальные, цилиндрические и сигарообразные эритроциты, а также эритроциты с базофильной зернистостью, количество которых может быть иногда довольно значительным. Отмечаются различные

степени пойкилоцитоза и анизцитоза. Нормобласты и миелоциты отсутствуют в периферической крови. Как и при большой талассемии, увеличена осмотическая резистентность эритроцитов.

Эритроидная гиперплазия костного мозга выражена слабо. Встречаются полихромные и пикнотические нормобласты. Железо плазмы и латентная железосвязывающая способность плазмы нормальны.

Уровень фетального гемоглобина чаще всего сохраняется в пределах нормы, но иногда повышен. Для  $\beta$ -талассемии характерно увеличение количества гемоглобина  $A_2$ , которое может служить важным диагностическим признаком. Bernard и Ruffié (1966) считают, что существуют две разновидности гетерозиготной формы  $\beta$ -талассемии. При первой из них, наиболее распространенной в Европе и Америке, повышено, иногда до 10%, содержание гемоглобина  $A_2$ , а количество фетального гемоглобина близко к норме. Вторая же форма характеризуется повышением доли фетального гемоглобина до 4—5% при нормальном количестве гемоглобина  $A_2$ . Эта форма наблюдается главным образом в Азии и Африке.

**Гемосидероз и гемохроматоз.** Как и при любой другой анемии, требующей для поддержания жизни больного систематических трансфузий крови в течение длительного периода, в ходе талассемии неизбежно развивается гемосидероз. Количество вводимого путем трансфузий железа намного превышает количество железа, всасываемого с обычной пищей, которое равно в норме 1,5 мг в сутки и даже при эндогенном гемохроматозе достигает лишь 3 мг ежедневно, или 1100 мг в год. С каждой же трансфузией 500 мл крови вводится 250 мг железа, что дает при 12—20 трансфузиях в год 3000—5000 мг. Большое количество железа накапливается также вследствие разрушения собственных эритроцитов больного и уменьшения цветного показателя. Наблюдаемое при талассемии уменьшение общего количества гемоглобина почти в 2 раза соответствует высвобождению половины содержавшегося в них железа. Нередко накопление железа усугубляется тем, что до постановки диагноза талассемии ребенка пытаются лечить препаратами железа. Ко всему этому при талассемии наблюдается свойственная анемическим состояниям повышенная абсорбция железа из желудочно-кишечного тракта.

Поэтому ясно, что у больного тяжелой талассемией возникает широко распространенный гемосидероз, в результате которого развивается гемохроматоз, подобный эндогенному гемохроматозу (Fink, 1964). Отличие заключается лишь в больших отложениях железа в селезенке, являющейся местом усиленного разрушения эритроцитов. В печени и поджелудочной железе отмечается диффузный фиброз, что в клинике выявляется симптомами диабета и другими патологическими явлениями, свойственными эндогенному гемохроматозу. Одновременно развивается и сидероз миокарда.

Smith (1960) полагает, что появление настоящего гепатического цирроза и фиброза поджелудочной железы зависит не только от гемосидероза, но и от дополнительных факторов, в первую очередь постоянной аноксии. Поскольку при талассемии имеется сочетание аноксии с большими отложениями железа создаются условия, благоприятные для возникновения гемохроматоза, особенно по мере увеличения возраста ребенка и увеличения количества перелитой крови.

**Клиническая картина.** Наиболее ярко выражена клиническая картина при гомозиготной форме — так называемой большой талассемии. Она представляет собой тяжелое заболевание системы крови, поражающее детей в раннем возрасте. До недавнего времени большая талассемия в тече-

ние нескольких лет, а иногда и месяцев приводила к летальному исходу. Современные методы лечения, особенно трансфузии крови, во многом изменили течение болезни, но не могли изменить ее летального конца. В настоящее время смерть наступает обычно в старшем детском возрасте или в ранней юности. Изредка больные доживают до третьего десятка лет.

Заболевание развивается постепенно. Ранние симптомы отмечаются иногда уже в первые недели жизни ребенка, чаще несколько позднее,

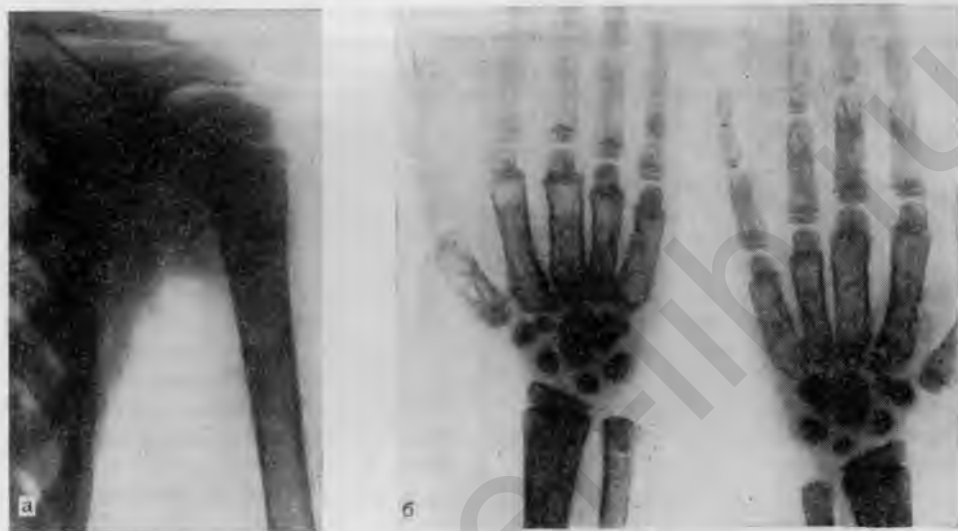


Рис. 25, а и б. Остеопороз и остеосклероз при талассемии.

но, как правило, не позднее второй половины первого года жизни. Они заключаются в бледности, периодическом повышении температуры, потере аппетита, истощении, спленомегалии.

В дальнейшем проявляются и другие типичные признаки болезни. Кожа приобретает грязно-желтый оттенок, резко увеличивается объем живота из-за огромной селезенки, отчетливо выявляются изменения скелета; характерен также внешний вид ребенка.

Аномалии костей, выявляемые при рентгенологическом исследовании, связаны с усилением активности и гиперплазией костного мозга. Гипертрофия костного мозга приводит к остеопорозу, расширению медуллярных полостей, истончению кортикального слоя, атрофии трабекул, грубой ретикуляции с дальнейшей регенерацией новой костной ткани, утолщению черепа. Наиболее ранние изменения отмечаются в малых костях, особенно метакарпальных и метатарзальных. Они проявляются в остеопорозе и увеличении медуллярных полостей, приобретающих прямоугольную форму.

Несколько позднее начинаются изменения в дистальных частях скелета, где участки остеопороза чередуются с участками остеосклероза (рис. 25). Однако у детей старшего возраста эти поражения костей постепенно регрессируют, причем красный костный мозг со временем заменяется жировым. В противоположность этому в черепе, позвоночнике, тазу, которые являются участками усиленной эритробластической пролифера-

пии, костные нарушения все время прогрессируют. Нередко наблюдается резкая ретикуляция и разрежение тел позвонков. Описаны локализованные опухоли из красного костного мозга на фоне общей его гиперплазии, а также костные остеомы, дающие большие костные массы в грудной клетке без внешних признаков опухоли.

Особенно сильно выражены изменения черепа. Рано возникающее утолщение лобной кости и разрастание черепа придают ему вид так называемого башенного черепа, как и при врожденном сфероцитозе. Гиперплазия



Рис. 26. Череп «ежиком» при талассемии.

костного мозга в параназальных синусах и сосцевидных отростках сталкивается с пневматизацией их и в конце концов полностью ее подавляет. На боковых снимках черепа видно увеличение диплоидного пространства, которое нежно гранулировано, покрыто крапинками или исчерчено. Тяжи пролиферирующих эритробластов между пластинками костей свода черепа, чередующиеся с костными перекладинами, приводят к исчерченности, проявляющейся на рентгенограмме в виде картины «щетки» или «ежика» (рис. 26).

Изменениям костей соответствует и своеобразный внешний вид детей, страдающих большой талассемией (рис. 27). Размеры головы увеличиваются, что особенно заметно в связи с малым ростом больных детей. Резко выступают большие лобные и теменные бугры и выдающиеся скулы, уплощена переносица при широко расставленных внутренних углах несколько скошенных глазных щелей. Увеличена верхняя челюсть, что приводит к неправильному прикусу, обнажающему передние верхние зубы. Вокруг глаз, у корней волос, на тыле кистей и в других местах отмечается коричневая пигментация, являющаяся следствием увеличения количества меланина и гемосидерина под влиянием повышенного гемолиза и многочисленных трансфузий.



Дети отстают в физическом развитии, особенно после 8—10-летнего возраста. Для иллюстрации на рис. 27 рядом с мальчиком 8 лет, страдающим большой талассемией, находится здоровый мальчик — его сверстник. Отставание касается и умственного развития, а в редких случаях, когда больные дети доживают до возраста половой зрелости, — полового развития.

По мере прогрессирования болезни увеличивается селезенка, причем обычно наблюдается параллелизм между размерами селезенки и тяжестью анемии. Печень вначале менее увеличена, но в дальнейшем объем ее возрастает, особенно если была произведена спленэктомия. По данным Р. Ф. Гарькавцевой (1966), у детей, страдающих большой талассемией, границы печени колеблются от 3 см ниже реберной дуги до уровня пупка; консистенция ее является твердо-эластичной. При пальпации печень несколько болезненна. Увеличение печени связано, по-видимому, с появлением в ней очагов экстрамедуллярного кроветворения.

Желчные камни и язвы на ногах, а также лимфаденопатии редко встречаются у детей при талассемии. Частым осложнением является хрупкость костей, обусловленная атрофией кортикального слоя. При длительном течении заболевания и многочисленных трансфузиях крови большое значение приобретает развивающийся у ребенка гемохроматоз, вызывающий тяжелые нарушения со стороны печени, поджелудочной железы и сердца.

Изменения сердечно-сосудистой системы являются наиболее серьезным осложнением талассемии. Наблюдаются расширение сердца, систолический шум во всех точках, аритмия, учащение сердцебиений, иногда появляются отеки. На электрокардиограмме отмечаются признаки значительных диффузных изменений миокарда. Самую большую угрозу представляет необратимая сердечная недостаточность, вызванная массивными отложениями ферритина в мышцах сердца под влиянием постоянных трансфузий.

Клиническая картина промежуточной талассемии напоминает клинику большой талассемии, но все патологические явления протекают менее выражено. У детей, страдающих этой формой талассемии, наблюдается бледность кожных покровов и слизистых оболочек с умеренно желтушным окрашиванием, вялость, отсутствие аппетита. Селезенка и печень увели-



Рис. 27. Ребенок, страдающий талассемией; рядом здоровый ребенок.

чены, но в меньшей степени, чем при большой талассемии. Менее выражены и изменения скелета, хотя нередко имеется остеопороз костей. На рентгенограмме черепа отсутствует симптом «щетки», но отмечается все же некоторое истончение наружной и внутренней пластинок свода черепа.

При малой талассемии внешние клинические синдромы проявляются различно: от едва уловимой бледности кожных покровов при хорошем самочувствии до заметной бледности с желтушным оттенком. В некоторых случаях несколько увеличена селезенка, а иногда и печень. Только у небольшой части детей наблюдаются характерные для талассемии уплощенная переносица и большие скулы. При рентгенологическом исследовании в более тяжелых случаях малой талассемии отмечаются мелкие участки остеопороза наряду с участками гипертрофии костной ткани, но в большинстве случаев отсутствуют изменения в костной ткани. Отсутствуют также патологические изменения со стороны сердечной деятельности. Обычно болезнь выявляется не на основании каких-либо жалоб со стороны больного, а случайно или при тщательном обследовании, связанном с заболеванием талассемией, обнаруженном у кого-либо из его родных.

При бессимптомной форме — минимальной талассемии — болезнь клинически ничем не проявляется. Она может быть обнаружена лишь на основании детального и всестороннего гематологического и генетического анализа.

**Патоморфология.** Патологические изменения при талассемии определяются гиперплазией костного мозга, экстрамедуллярным кроветворением, усиленным разрушением эритроцитов, преимущественно в селезенке, длительной гипоксией и гемосидерозом. Все специфические изменения особенно выражены при длительном течении заболевания и многочисленных трансфузиях крови.

Вследствие резкой эритробластической гиперплазии костномозговые полости как спонгиозных, так и трубчатых костей значительно расширены и заполнены коричнево-красным костным мозгом. Утоньшены трабекулы, наблюдаются новые костные образования.

Селезенка сильно увеличена, значительно больше, чем при сфероцитозе, твердая и плотная, утолщена капсула, выступают мальпигиевые тела, обильна пульпа, увеличена клеточная и фиброзная ткань, отмечается значительное растяжение синусов. Характерны большие отложения гемосидерина — наполнены железом эндотелиальные клетки, много железа в пульпе, встречаются сидеротические зерна, железо содержится и в более глубоких слоях капсулы и трабекул. Фолликулы атрофированы. Отмечается эритробластическая и, в меньшей степени, миелоидная метаплазия, а также пролиферация ретикуло-эндотелиальных клеток, в том числе клеток, похожих на клетки Гоше.

Очень часто у больных большой талассемией наблюдается сидероз и фиброз печени. Железо содержится в паренхиматозных клетках, в купферовских клетках, в макрофагах, в эпителии желчного протока. Клетки печени регенерируют и обладают меньшей пигментацией. Паренхима печени разделена широкими неправильными лентами фиброзной ткани в узлы различного размера. В ней, как и в селезенке, обнаруживаются очаги эритропоэза.

В поджелудочной железе также наблюдается интенсивный гемосидероз и фиброз. Железо содержится как в экзогенных, так и в эндогенных элементах, имеется выраженный внутريدоловой и внедоловой фиброз с обра-

зованием в паренхиме узлов. Анатомические изменения в поджелудочной железе и печени напоминают изменения, имеющиеся при идиопатическом гемохроматозе.

Отложения гемосидерина достаточно выражены и в других органах: надпочечниках, щитовидной железе, почках, половых железах, легких, бронхиальных и лимфатических узлах. Особое значение имеют диффузные отложения гемосидерина в цитоплазме миокардиального клеточного синцития. Сердце гипертрофировано, миокард имеет густую гемосидератическую окраску, наблюдается частичный фиброз, гипертрофия фибриновых нитей миокарда.

**Диагноз.** При большой талассемии диагноз не представляет сколько-нибудь существенных затруднений. Основные проявления заболевания многочисленны и характерны: резкое снижение количества эритроцитов и гемоглобина, гипохромность, микроцитоз, пойкилоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, их повышенная осмотическая резистентность, наличие мишеневидных и овальных эритроцитов, значительное увеличение размеров селезенки, специфический внешний вид и изменения скелета, грязно-желтый цвет кожи. Большое значение для диагноза как большой, так и других форм талассемии имеет средиземноморское происхождение пациента, а также обследование родных больного, у которых могут обнаружиться те же изменения формы и свойств эритроцитов. Особенно важно выявление типа гемоглобина — увеличение количества фетального гемоглобина; этот признак хотя и не является патогномичным, но всегда встречается при талассемии.

Отсутствие серповидных эритроцитов позволяет легко дифференцировать талассемию от серповидноклеточной анемии, а отсутствие сфероуляции и повышенная осмотическая резистентность эритроцитов — от наследственного сфероцитоза. Большое количество эритробластов в костном мозгу могло бы симулировать острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо), но картина периферической крови, наличие гемоглобина F и семейный характер талассемии позволяют отвергнуть этот диагноз.

Сложнее поставить диагноз малой талассемии, имеющей в большинстве случаев много общего с железodefицитной анемией, а иногда протекающей бессимптомно. Наиболее просто выявляемым отличительным признаком талассемии является высокий уровень плазменного железа.

Диагноз талассемии может быть поставлен на основании безрезультатности лечения препаратами железа; однако желательно установить диагноз до применения этого лечения, отягчающего течение талассемии, при которой возникает опасность гемосидероза. Как и при большой талассемии, характерна повышенная доля фетального гемоглобина. Кроме того, ценным диагностическим признаком наиболее распространенной формы малой  $\beta$ -талассемии является увеличенное по сравнению с нормой количество гемоглобина  $A_2$ .

**Лечение и прогноз.** Гетерозиготные малая и минимальная талассемии не требуют, как правило, лечения, так как не вызывают патологических явлений, нарушающих нормальную жизнедеятельность ребенка. Легкая анемия, возникающая при этих видах талассемии, не оказывает заметного влияния на общее состояние больного.

При гомозиготных же формах болезни — большой талассемии и в несколько меньшей степени промежуточной талассемии — для предотвращения тяжелой анемии, угрожающей жизни ребенка, необходимы энергичные лечебные мероприятия. Однако до настоящего времени

не существует патогенетических методов лечения талассемии. Не дает никакого эффекта обычная антианемическая терапия: медь, железо, печень и ее экстракты, витамины группы В, эндокринные препараты, стероиды и т. п. Вопрос о положительном влиянии кобальта не вполне ясен, что не позволяет рекомендовать применение этого препарата. Поэтому единственным способом поддержания гемоглобина на уровне, позволяющем сохранить жизнь больного, являются систематические трансфузии крови.

Так как при тяжелой талассемии гемоглобин и общее количество эритроцитов непрерывно уменьшаются, то для обеспечения активного состояния ребенка необходимы достаточно частые переливания крови — обычно каждые 2—3 недели. Как уже было отмечено, столь частые трансфузии большого количества крови неизбежно вызывают отложения в органах значительного количества железа, приводящие к ухудшению состояния больных и даже к их гибели. Вследствие этого при лечении талассемии возникают два основных вопроса: на каком уровне поддерживать гемоглобин у больного и как избавиться от отложений железа. Чем выше уровень гемоглобина у пациента, тем больше разрушается у него эритроцитов, тем больше крови приходится переливать, тем больше железа остается в органах.

Гемоглобин следует поддерживать на таком уровне, чтобы предотвратить тяжелые патологические симптомы гипоксии — отсутствие аппетита, одышку, утомляемость, апатию, головную боль и боль в костях. Этот уровень зависит, конечно, от состояния и индивидуальных особенностей больного. Smith (1960) полагает, что больные талассемией не нуждаются в трансфузиях до тех пор, пока количество гемоглобина не упадет до 6,5—7,5 г%. При более низком уровне возникает уже опасность сердечной недостаточности. Переливать рекомендуется эритроцитную массу, по возможности без тромбоцитов и лейкоцитов.

При более легком течении заболевания — промежуточной талассемии — у больных нередко сохраняется приемлемый для существования уровень гемоглобина 7—9 г%, даже без трансфузий, или требуются лишь отдельные трансфузии через большие промежутки времени.

Для уменьшения гемосидероза и для стимуляции эритропоэза большинство авторов рекомендует поддерживать гемоглобин на указанном минимально допустимом уровне 6,5—7,5 г%. Однако Schorr и Radcliff (1964) сообщают об опыте лечения 2 детей с большой талассемией, у которых количество гемоглобина было поднято путем трансфузий до 10—14,5 г%.

По мнению авторов, этот опыт оказался удачным; дети прибавили в росте, полностью исчезли симптомы, связанные с гипоксией. Количество трансфузий удалось сократить до одной в 5 недель у одного ребенка и в 4 недели — у другого, при введении с каждой трансфузией 20—25 г крови на 1 кг веса.

При лечении большой талассемии должно быть обращено особое внимание на предотвращение и смягчение сердечной недостаточности, возникающей под влиянием гипоксии и гемосидероза. Для этой цели используются обычные сердечные средства: препараты наперстянки, диуретические средства, бессолевая диета, хинидин и т. п. При сердечной недостаточности приходится несколько повышать количество гемоглобина (до 8—9 г%) во избежание гипоксии.

Поскольку наиболее опасные осложнения талассемии связаны с отложениями железа, исключительно важное значение имеет разработка

способов усиленного выделения железа из организма. Davis и Arrowsmith (1953) предложили удалять перед трансфузиями эквивалентное количество крови больного, выводя таким путем из организма неполноценные эритроциты и содержащееся в них железо. Однако кровопускания при тяжелой анемии крайне нежелательны и в то же время не очень эффективны, так как значительная часть эритроцитов больного получена им путем трансфузий.

В последние годы были предложены некоторые препараты, усиливающие выведение железа с мочой. R. S. Smith (1964) сообщает о благоприятном действии препаратов десферриоксиамина В фирмы «Ciba» (ДФО) и диэтилентриаминопентауксусной кислоты (ДТПА), которые можно вводить per os, внутривенно, подкожно и внутримышечно. После введения 4—6 г ДТПА с донорской кровью с мочой выделялось 100—250 мг железа, а при введении ДФО 5 мг железа на 800 мг препарата. Однако препарат ДТПА оказался непригодным для длительной терапии вследствие вызываемых им побочных явлений. Поэтому в настоящее время рекомендуется для выведения железа при талассемии дефериоанеамин, который выпущен в продажу под названием «десферал» (Н. С. Турбина, 1968).

Спленэктомия не изменяет существенно течения талассемии. Тем не менее в некоторых случаях она является вынужденной. Спленэктомию можно признать показанной при следующих условиях:

1) при явном повышении интенсивности разрушения эритроцитов, особенно донорских, под влиянием гемолитического фактора в крови больного; наличие этого фактора может быть установлено путем переливания больному ребенку биологически отличных эритроцитов донора, а проще, по увеличению потребности в переливаемой крови; роль селезенки в усилении гемолиза доказана снижением необходимой частоты трансфузий после спленэктомии;

2) когда спленомегалия настолько значительна, что препятствует нормальной жизнедеятельности ребенка;

3) при возникновении тромбоцитопении с клинической пурпурой.

Как указывают Воуонгле и Доан (1964), А. М. Ахундова (1966), Р. И. Палагина и Гарькавцева (1968), а также другие авторы, спленэктомия дает в этих случаях положительный результат в отношении увеличения длительности жизни эритроцитов и нормализации количества тромбоцитов. Спленэктомия более эффективна у детей старшего возраста, но иногда ее не удается отдалить и приходится осуществлять у детей и младшего возраста.

Наиболее опасными осложнениями спленэктомии являются тяжелые инфекции. Поэтому необходимы тщательное наблюдение за детьми, перенесшими спленэктомию, страдающими талассемией, профилактика и энергичное лечение инфекций при помощи антибиотиков.

Как уже было отмечено, современные методы лечения талассемии — систематические трансфузии крови, спленэктомия, применение антибиотиков — существенно изменили ее течение. Однако при большой талассемии больные все же редко достигают зрелого возраста. Следует отметить, что даже в тех случаях, когда больные доживают до возраста половой зрелости, полового созревания у них не наступает.

Если раньше дети, страдающие большой талассемией, часто погибали от инфекций, то в настоящее время благодаря применению антибиотиков инфекцию обычно удается купировать. Поэтому главной причиной смерти больных талассемией остаются осложнения, связанные с гемохроматозом; следовательно, можно ожидать, что намечающиеся успехи в со-

здании железывыводящих препаратов улучшат прогноз этого заболевания.

При промежуточной талассемии, когда отсутствует необходимость в постоянных трансфузиях крови, прогноз значительно лучше: длительность жизни больных больше, возможно половое созревание. Smith (1960) сообщил о своем пациенте, страдавшем промежуточной талассемией, 37 лет, имеющем трех детей.

Приводим историю болезни ребенка, которого наблюдала в Таджикистане аспирантка Р. Ф. Гарькавцева.

Зиедуло С., 8 лет, поступил с диагнозом «большая талассемия». Мальчик — от второй нормально протекавшей беременности. Родился в срок, на дому. Вскармливался грудью до 2-летнего возраста, без введения прикормов. Родители ребенка практически здоровы. Мать имела пять беременностей, закончившихся родами, трое детей умерли от малокровия. При исследовании у обоих родителей найдены морфологические изменения крови (анизопойкилоцитоз, гипохромия, наличие мишеневидных эритроцитов). При помощи метода электрофореза гемоглобина на бумаге обнаружено увеличение Hb A<sub>2</sub> у отца и матери. У младшей девочки (сестра больного) в возрасте 10 месяцев установлена менее тяжелая анемия, диагностированная как малая талассемия.

Из анамнеза больного известно, что до 1 года мальчик развивался удовлетворительно, ничем не болел, но в конце первого года жизни родители стали замечать, что ребенок вялый, появилась бледность кожи, начал худеть. За врачебной помощью не обращались. Бледность кожи нарастала, появилась повышенная утомляемость. В последние 2 года родители стали замечать увеличение головы (окружность головы 60 см).

7/IV 1966 г. с диагнозом: гидроцефалия, лейшманиоз, бронхопневмония, мальчик был направлен в Детскую клиническую больницу № 3 г. Душанбе на стационарное лечение.

При поступлении в клинику общее состояние тяжелое. Отмечалась бледность кожи с землисто-желтушным оттенком. Характерный внешний вид: башенный череп, утолщенная переносица, выступающие скулы. Ребенок истощен. Лимфатические узлы обычной величины, при пальпации безболезненные. Дыхание учащено. В легких при выслушивании — мелкопузырчатые и единичные сухие хрипы по задним легочным линиям. Границы сердца расширены вдвое (на 2,5—3 см кнаружи от сосковой линии), выслушивается систолический шум на всех точках. Живот резко выпячен за счет увеличенной селезенки и печени. Нижний край селезенки спускается в малый таз, селезенка плотная, при пальпации болезненная. Печень выступает из подреберья на 7 см.

Анализ крови от 7/IV 1964 г.: Hb 4 г%, эр. 1 400 000, л. 39 500, с. 49%, п. 10%, э. 6%, м. 2,5%, ю. 2,5%, лимф. 25%, мон. 5%, цветной показатель 0,9, нормобластов 52 : 100; РОЭ 70 мм в час; резко выраженный анизопойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты, С.Д.Э. — 6,4 мк, осмотич. резистент. эр. — 0,45/0,3% NaCl, при биохимическом исследовании крови выявлена билирубинемия (билирубин 1,9 мг%, реакция непрямая). Методом щелочной денатурации в крови найдено до 73% фетального гемоглобина.

На рентгенограмме костей черепа — отчетливый симптом «щетки». В трубчатых костях наряду с участками остеосклероза — резко выраженный остеопороз.

Исследования эритрокинетики показали, что у больного резко подавлен эритропоэз, почти в 3—4 раза по сравнению с нормой для данного уровня эритроцитов, отмечался значительный гемолиз, связанный с сокращением длительности жизни эритроцитов до 18 суток. Поэтому количество эритроцитов было низким (2 000 000).

На основании данных семейного анамнеза и данных клинического и лабораторного исследований был поставлен диагноз: большая талассемия, двусторонняя бронхопневмония.

Несмотря на проводимое лечение, общее состояние мальчика оставалось тяжелым: он жаловался на слабость, отсутствие аппетита. Печень и селезенка не уменьшались. Изменения в легких пошли на убыль. Анализ крови от 23/IV 1966 г.: Hb 6 г%, эр. 2 000 000, л. 9400, с. 48,5%, п. 7%, б. 1,5%, э. 5,5%, м. 1%, ю. 2%, лимф. 28%, мон. 6,5%, цветной показатель 0,9; РОЭ 26 мм в час, тромбоциты 240 000, нормобл. 16 : 200.

Таким образом, в основе патогенеза анемии у этого ребенка лежит сочетание двух факторов: угнетение эритропоэтической функции костного мозга и усиленное разрушение эритроцитов.

### 3. СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

**Феномен серповидности эритроцитов.** Наиболее характерной особенностью серповидноклеточной анемии (дрепаноцитоза) является своеобразная аномалия эритроцитов, заключающаяся в их свойстве принимать серповидную форму в условиях гипоксемии. Эта аномалия связана с наличием в эритроцитах генетически обусловленного патологического гемоглобина S, в котором глютаминовая кислота в каждой  $\beta$ -цепи замещена валином. Из-за этого резко изменяются физико-химические свойства гемоглобина, в том числе его электрофоретическая подвижность, по сравнению с нормальным гемоглобином А. Структура гемоглобина может быть выражена формулой  $\alpha_2\beta_2^S$  или  $\alpha_2\beta_2^{val}$ .

Отклонения от нормы аминокислотного состава молекул гемоглобина S приводят к его структурной недостаточности. Резко уменьшается растворимость в восстановленном состоянии; она в 50 раз меньше, чем у нормального гемоглобина А. Основной дефект гемоглобина S, приводящий к искажению формы эритроцитов, проявляется только в фазе восстановленного гемоглобина при пониженном кислородном давлении или при низком рН. Исследованиями последних лет установлено, что переход эритроцитов в серповидную форму возможен только при уменьшенном количестве гемоглобина в них (Scott, 1962). При пониженном давлении кислорода гемоглобин S становится более вязким, он переходит в состояние геля и выпадает в виде кристаллоподобных веретенообразных телец, так называемых тактоидов. Эти тактоиды деформируют эритроциты, придавая им специфическую форму, напоминающую серп, а также иглы, веретена и т. п. (рис. 28)<sup>1</sup>. Вследствие этого вязкость крови увеличивается и уменьшается скорость кровообращения, происходит закупорка мелких капилляров, сопровождающаяся тромбозами и инфарктами внутренних органов и тканей. В то же время вследствие нарушения нормальной структуры эритроцитов уменьшается длительность их жизни, что влечет за собой снижение общего количества эритроцитов и гемоглобина. Все это усиливает гипоксию, а тем самым — и феномен серповидности.

При нормальном количестве гемоглобина и нормальном кислородном давлении эритроциты, содержащие гемоглобин S, имеют обычную двояковогнутую форму. Поэтому в мазках крови существование серповидных эритроцитов может не обнаруживаться. Они выявляются специальной пробой на серповидность, заключающейся в том, что кровь исследуют во влажном состоянии между предметным и покровным стеклом, края которых обмазаны вазелином или залиты парафином. Вследствие прекращения доступа воздуха к исследуемой капле крови и потребления ею кислорода и выделения  $\text{CO}_2$  создаются условия, при которых через несколько часов начинает проявляться серповидность эритроцитов, содержащих гемоглобин S. Для ускорения этого процесса добавляют различные вещества к крови, например метабисульфат. Возможно также получить явление серповидности *in vivo*, если искусственно создать венозную застой с гипоксией путем перетяжки пальца на 5—10 минут.

Превращение нормальных эритроцитов в серповидные происходит в венозной крови, бедной кислородом. В случае достаточного содержания гемоглобина в эритроцитах возможно восстановление их первоначальной нормальной формы при возвращении в богатые кислородом легкие. При

<sup>1</sup> Рис. 28 и рис. 29 любезно предоставлены нам доктором медицинских наук Ю. Н. Токаревым, наблюдавшим больных серповидноклеточной анемией в Африке.

нетяжелом течении заболевания эритроциты не переходят в нормальных условиях в серповидное состояние или же восстанавливают нормальную форму. Однако во время пребывания носителя аномалии гемоглобина S в высокогорной местности или при полетах на большой высоте без кислородного обогащения может проявиться серповидность эритроцитов, что приводит к инфарктам органов, особенно селезенки.

**Генетика и распространение.** Первое описание серповидноклеточной анемии у молодого негра в США дал в 1910 г. Herrick, но лишь в 1949 г. Pauling и соавторы показали, что эта болезнь обусловлена патологическим

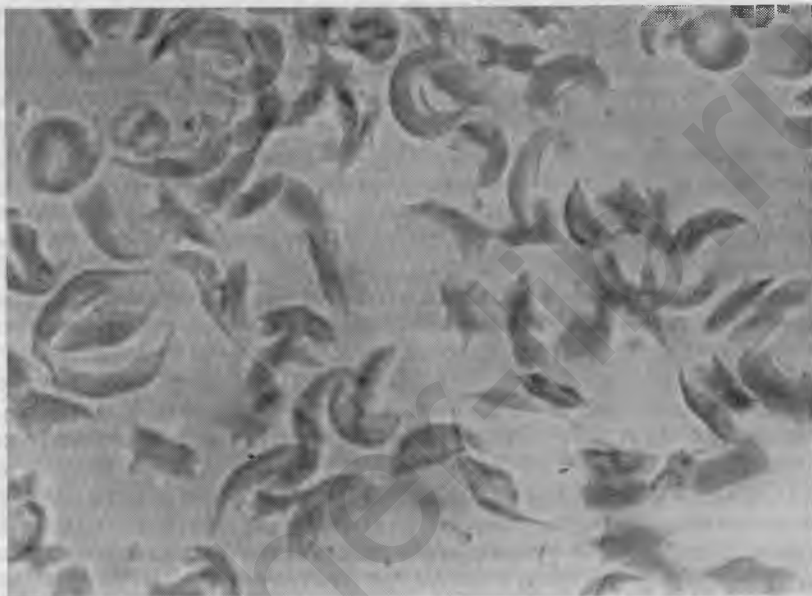


Рис. 28. Периферическая кровь при серповидноклеточной анемии (во влажном мазке при пробе с метабисульфатом).

гемоглобином S. В том же году Neel (1949), Beet (1949) выдвинули гомозиготную теорию серповидноклеточной анемии, которая была распространена в дальнейшем и на другие гемоглобинопатии. По этой теории форма и тяжесть протекания серповидноклеточной анемии, как и других гемоглобинопатий, зависят от гетерозиготности или гомозиготности больных по отношению к гену, ответственному за образование патологического гемоглобина S. Гетерозиготы, у которых содержание этого гемоглобина не превышает 25—45%, являются в основном только носителями аномалии и свободны от анемии; лишь изредка у них отмечаются легкие болезненные симптомы. В эритроцитах же гомозиготов доля гемоглобина S доходит до 60—98%, причем и остальной гемоглобин является не нормальным, а фетальным. У этих больных развивается выраженная анемия и ряд других тяжелых клинических проявлений болезни.

Серповидноклеточная анемия наиболее распространена среди негритянского населения земного шара, особенно в Экваториальной Африке с южной границей по реке Замбези, но включая остров Мадагаскар. Серповидноклеточная анемия является наиболее распространенной



в Африке гемоглинопатией и не менее 15—25% жителей ее тропической части имеют аномалию гемоглобина S. Lehmann и Rapner (1949) нашли, что у некоторых племен Уганды частота носительства этой аномалии достигает 45%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1968), в тропических областях Африки ежегодно рождается 80 000 детей с гомозиготной формой серповидноклеточной анемии. Наиболее правдоподобным объяснением столь широкого распространения серповидноклеточной анемии в этих районах является уже упомянутая выше гипотеза Allison (1954) о большей резистентности носителей рассматриваемой аномалии к трехдневной малярии по сравнению с остальным населением.

Среди негров Америки серповидноклеточная аномалия встречается значительно реже, примерно у 7%. Уменьшение доли носителей гемоглобина S приблизительно в 3 раза по сравнению с коренным населением Тропической Африки, уроженцами которой была значительная часть предков американских негров, может быть объяснено отсутствием в Америке той формы малярии, к которой более резистентны носители гемоглобина S. Кроме того, в негритянской расе США несомненно имеется значительная доля европейских генов.

Если раньше полагали, что серповидноклеточная анемия наблюдается только у лиц негритянского происхождения (что даже использовалось некоторыми расистами США для доказательства неполноценности негров), то теперь известно, что она встречается также у уроженцев Средиземноморья, Северной Африки, Аравийского полуострова, Ирака, Пакистана, Индии, хотя и реже, чем у негров Экваториальной Африки. В Южной Индии и на Цейлоне, в странах, населенных ранее, а частично и в настоящее время, веддами, ген серповидноклеточной анемии столь же распространен, как и в Тропической Африке. В противоположность этому крайне редкими являются случаи серповидноклеточной анемии в Северной Европе, Австралии и ряде других стран. Среди коренного населения СССР обнаружены лишь единичные случаи заболевания серповидноклеточной анемией (В. Ю. Дикова, 1968).

В отношении места возникновения и путей распространения гена гемоглобина S существует несколько теорий. Lehmann высказал в 1959 г. гипотезу, что мутация, приведшая к появлению гемоглобина S, возникла среди веддов — древнего народа, населявшего Южную Индию и остров Цейлон, остатки которого сохранились в настоящее время на Цейлоне. Однако Lehmann полагает, что в период возникновения мутации ведды населяли Аравийский полуостров и оттуда мигрировали, неся патологический ген в двух направлениях: на запад — в Африку и на восток — в Южную Индию и на остров Цейлон. Иную теорию предлагают Vischi (1955) и другие авторы, считающие, что в Африке и на юге Индии возникли две независимые мутации, поддержанные репродуктивными преимуществами носителей гена гемоглобина S в малярийном поясе. Присутствие этого гена в Греции и частично в Италии объясняется по обеим теориям использованием в древности африканского населения в войсках и в качестве рабов.

**Клиника.** У гетерозиготов с патологическим гемоглобином S в нормальных условиях почти отсутствуют клинические симптомы заболевания. Тем не менее их нельзя считать здоровыми, так как в определенных условиях — при стрессовых состояниях, а также во время пребывания на большой высоте, т. е. при пониженном кислородном давлении, — у них может проявиться серповидность эритроцитов и развитие соответствующих

клинических признаков в первую очередь инфаркта селезенки. В редких случаях, преимущественно у взрослых, отмечаются патологические синдромы: гематурия, мозговые явления, слабость, приапизм (McCormick, 1961). Серповидность эритроцитов может усугубиться анемией иного происхождения, например часто встречающейся у детей железодефицитной анемией. Поэтому дети-гетерозиготы с серповидноклеточной аномалией должны находиться под постоянным квалифицированным гематологическим наблюдением, что, конечно, крайне трудно осуществить в настоящее время во многих районах наибольшего распространения серповидноклеточной анемии. Во всех случаях им должны быть запрещены полеты на самолетах без герметизации и подъема на значительную высоту.



Рис. 29. Ребенок, больной серповидноклеточной анемией.

Разнообразны клинические проявления гомозиготной S-гемоглобинопатии, представляющей собой тяжелое заболевание с летальным исходом. Течение заболевания циклическое — периоды относительно спокойные чередуются с кризами и различными обострениями. Болезнь начинается в раннем детском возрасте, но в течение первого полугодия ничем не выражается. Это объясняется защитной ролью фетального гемоглобина, при котором отсутствует явление серповидности эритроцитов. Тем не менее в редких случаях оно встречается и у очень маленьких детей (Scott, Crawford и Jenkins, 1948).

Как и при других гемолитических анемиях, одним из первых внешних симптомов является бледность и желтушность кожных покровов, слизистых оболочек и склер. Печень и селезенка увеличены, но с возрастом селезенка обычно уменьшается вследствие ее сморщивания и склеротических изменений под влиянием многочисленных тромбозов и инфарктов. Отмечаются общая слабость и периодические костно-суставные боли, напоминающие ревматизм.

Дети, страдающие серповидноклеточной анемией, отстают в развитии (рис. 29). Они обладают обычно астеническим телосложением, коротким туловищем, длинными тонкими конечностями, узкими плечами и бедрами; вес тела у них понижен. Округлость живота увеличена из-за спленогепатомегалии. Иногда дети имеют башенный череп, как при наследственном сфероцитозе и талассемии.

Язвы конечностей встречаются у детей старшего возраста и юношей. У детей младшего возраста они наблюдаются редко. Осложнения со стороны глаз также редко встречаются у детей. Примерно у трети больных детей, преимущественно старшего возраста, образуются пигментные камни желчного пузыря (Margolies, 1953).

Как и при других гемолитических анемиях, эритроидная гиперплазия может вызвать различные патологические изменения скелета. При серпо-

видноклеточной анемии к влиянию эритроидной гиперплазии присоединяются специфические для этого заболевания поражения, связанные с многочисленными тромбозами сосудов, питающих кости и суставы. Однако нарушения структуры скелета здесь значительно менее выражены, чем при талассемии, и наблюдаются далеко не у всех больных.

Следствием тромбозов является часто встречающийся при серповидноклеточной анемии асептический некроз головок бедренных и плечевых костей. Отмечаются явления остеопороза и остеосклероза, грубая трабекулярность коротких костей, спадение тел позвонков, расширение губчатого вещества костей черепа, сужение костномозгового канала и другие нарушения костной системы. Картина рентгенограммы черепа в виде «ежика» встречается сравнительно редко. Как указывает Ю. Н. Токарев (1967), при инфарктах грудины часто возникает эмболия частицами жира и костного мозга, служащая непосредственной причиной гибели больных.

Поражения сердечно-сосудистой системы не играют при серповидноклеточной анемии столь существенной роли, как при талассемии, поскольку вследствие меньшей потребности в трансфузиях отсутствуют значительные отложения железа в миокарде. Тем не менее больные серповидноклеточной анемией страдают, как правило, сердечной недостаточностью, обусловленной постоянной гипоксией и тромбозами мелких сосудов легочных и венечных артерий, причем степень этой недостаточности может быть самой различной. Наблюдается гипертрофия левого и правого желудочков, прослушиваются систолический и диастолический шумы, иногда отмечается аритмия, изменена электрокардиограмма в соответствии с картиной ишемии миокарда.

В различных органах — легких, почках, печени, особенно в селезенке, — могут развиваться застойные явления со скоплениями серповидноклеточных эритроцитов, тромбозы с закупоркой мелких сосудов, инфарктами и некрозами. Приблизительно у половины больных серповидноклеточной анемией увеличена печень, причем это увеличение нередко сочетается с желтухой и печеночной недостаточностью. Повышается уровень билирубина, в значительной мере за счет прямого билирубина. В некоторых случаях может развиваться цирроз печени, в особенности при длительном течении болезни.

Закупорка небольших сосудов серповидными эритроцитами приводит иногда к неврологическим и брюшным симптомам. Тромбозы сосудов головного мозга могут вызывать парезы черепномозговых нервов, резкую головную боль, судороги, коматозное состояние. У многих больных возникают внезапные сильные абдоминальные болевые кризы, которые могут симулировать симптомы «острого живота». Однако в этих случаях не следует до полного выяснения природы болевых симптомов прибегать к хирургическому вмешательству, крайне опасному для больных серповидноклеточной анемией.

В периоды между кризами дети хорошо переносят анемию и другие клинические проявления болезни. Во время кризов состояние больных резко ухудшается. Повышается температура, возникают болевые приступы, в крови появляется большое количество серповидных эритроцитов, в большинстве случаев снижается уровень эритроцитов и количество гемоглобина, увеличивается печень, усиливается желтуха. Характер кризов может быть различным, в связи с чем Scott (1962) предлагает различать следующие четыре основных типа кризов:

1) тромботические, главным признаком которых являются боли в участках эритростаза;

2) гипопластические, при которых значительно снижается или даже полностью подавляется эритропоэз;

3) гемолитические с резким сокращением длительности жизни эритроцитов, в основном за счет возрастания количества серповидных эритроцитов;

4) секвестрационные — из-за массового скопления эритроцитов во внутренних органах — селезенке и печени.

Общее количество эритроцитов и количество гемоглобина при гемолитических и особенно при гипопластических кризах резко снижается; в меньшей степени это происходит при секвестрационных кризах. Возможны, конечно, и кризы смешанного типа, при которых имеется сочетание нескольких из перечисленных факторов. Кризы могут возникать либо спонтанно, либо стимулироваться инфекциями, дегидратацией, травмами, подъемами на большие высоты, общим наркозом и другими причинами. Они длятся обычно 2—3 недели, после чего сменяются более спокойными периодами.

Патологоанатомические изменения при серповидноклеточной анемии соответствуют в основном общей их картине при гемолитических анемиях. Они характеризуются последствиями усиленного разрушения эритроцитов, гиперплазии костного мозга, гемосидероза, а также специфическими чертами, связанными с застоем или обескровленностью внутренних органов вследствие блокады сосудов, тромбозами и инфарктами внутренних органов и тканей. Купферовские клетки печени вследствие усиленного фагоцитоза заполнены серповидными эритроцитами. Селезенка, гипертрофированная в начале заболевания, в дальнейшем склеротизируется и атрофируется. Капилляры также заполнены серповидными эритроцитами; по-видимому, количество их резко увеличивается вследствие аноксемии во время агонии.

**Кровь и костный мозг.** У гетерозиготов по гемоглобину S, как и при других гемоглобинопатиях, картина периферической крови и костного мозга мало отличается от нормы. При гомозиготных же состояниях наблюдается обычно нормохромная анемия с количеством эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  от 2,5 до 3,5 млн. и уровнем гемоглобина 8—10 г %. Реже отмечается тяжелая анемия с падением количества эритроцитов до 1—1,5 млн. на  $1 \text{ мм}^3$ . Снижение количества эритроцитов связано с сокращением длительности их жизни, которое было продемонстрировано путем переливания меченых эритроцитов (Greenberg и Kass, 1958).

Наиболее важным свойством крови является отсутствие нормального гемоглобина в эритроцитах — 60—98% составляет гемоглобин S, а остальное — фетальный гемоглобин F. Серповидность эритроцитов обнаруживается в тяжелых случаях или в периоды кризов непосредственно, а в остальных случаях — указанными выше методами. В отличие от талассемии существенно повышен эффективный эритропоэз — количество ретикулоцитов достигает 250‰. В периферической крови отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия, мишеневидные эритроциты, нормобласты. Количество непрямого билирубина повышено, но редко превышает 20 мг%. Осмотическая резистентность эритроцитов нормальна или повышена, а механическая — понижена, что и является, вероятно, основной причиной сокращения длительности их жизни. Lewiss и Nathorn (1963) обнаружили у значительной части больных серповидноклеточной анемией дефицит фермента Г-6-ФД, причем в этих случаях болезнь протекает в несколько более легкой форме. В белой крови отмечается лейкоцитоз с лимфоцитозом, эозинофилией.

Костный мозг, как и при других пролиферативных гемолитических анемиях, богат клеточными элементами, при высоком содержании эритробластов, но существенно меньшем, чем при талассемии. Лишь во время гипопластических кризов происходит обеднение костного мозга эритроидными элементами.

**Диагноз.** Симптомы серповидноклеточной анемии настолько разнообразны и в то же время настолько близки к симптомам некоторых других гемолитических анемий, что постановка диагноза только на основании клинической картины болезни и данных анемнеза представляет значительные трудности. Тем не менее более высокий уровень гемоглобина и менее тяжелые клинические проявления, чем при талассемии, нормохромность и нормоцитность эритроцитов, наличие специфических костно-суставных нарушений имеют существенное диагностическое значение. У ребенка старше 10 лет отсутствие увеличения селезенки является важным признаком серповидноклеточной анемии при наличии перечисленных симптомов.

Однако для точного и надежного диагноза необходимо в первую очередь поставить сравнительно простую пробу на серповидность. Если эта проба оказывается положительной, остается лишь дифференцировать серповидноклеточную анемию от смешанных гемоглобинопатий с гемоглобином S — ST, SC, SD. В пользу серповидноклеточной анемии говорит более тяжелое течение болезни, но окончательный диагноз дает лишь определение всех типов гемоглобина исследуемого больного. Если он обладает только гемоглобинами S и F, то это является объективным доказательством заболевания серповидноклеточной анемии. Тем же путем может быть установлен вид носительства патологического гемоглобина у гетерозиготов. Особенно большую уверенность дает детальное обследование типов гемоглобина у родителей и других близких родственников пациента.

**Лечение и прогноз.** Лечение серповидноклеточной анемии, как и других гемоглобинопатий, является до настоящего времени только симптоматическим. В отличие от талассемии нет необходимости в систематических трансфузиях крови, поскольку гемоглобин нередко сохраняется и без трансфузий на приемлемом для нормальной жизнедеятельности уровне 8—10 г%, который хорошо переносится детьми, страдающими серповидноклеточной анемией. Благодаря тому что переливания крови производятся относительно редко, значительно снижаются опасности, связанные с избыточным отложением железа в различных органах.

В длительные межкризисные периоды необходимо лишь проводить регулярные профилактические осмотры, не допускать распространения инфекций, запрещать пользование самолетами, обеспечивать общеукрепляющую терапию. В эти же периоды следует проводить лечение зубов и в случае необходимости тонзиллэктомию и другие мелкие хирургические вмешательства. Лечение костных нарушений производится обычными консервативными методами. В периоды года, когда дети особенно подвержены респираторным инфекциям, Scott (1962) рекомендует вводить внутримышечно раз в 4 недели гамма-глобулин по 0,3 мл на 1 кг веса ребенка, но не более 5 мл одновременно или же проводить профилактический курс лечения антибиотиками.

В периоды же кризов необходимое лечение зависит от формы криза. При чаще всего встречающихся тромботических кризах показаны постельный режим, болеутоляющие и седативные средства, антибиотики и сульфаниламиды, стероидные гормоны и особенно насыщение организма

жидкостями и щелочными солями (Scott и Ferguson, 1960). При более тяжелых тромботических кризах необходима госпитализация.

При гемолитических и апластических кризах требуется обычно госпитализация, так как может возникнуть необходимость в переливании крови. В экстренных случаях следует применять кислород на время приготвлений к трансфузии, но систематическое использование его нецелесообразно из-за опасности подавления эритропоэза (выработки эритропоэтина).

В случаях инфекционных и септических осложнений и остеомиелита большую помощь оказывают антибиотики. Scott, Smith (1960) и другие авторы сообщают о полезности стероидных гормонов для купирования ряда симптомов серповидноклеточной анемии.

При тяжелых кризах с резким падением уровня гемоглобина, при тяжелых сопутствующих заболеваниях, перед хирургическими вмешательствами необходимы трансфузии крови или эритроцитарной массы. В период между кризами желательно избегать трансфузий, если ребенок способен вести и без них нормальный образ жизни. Scott считает, что, если гемоглобин стабилизируется на уровне не ниже 7,7 г%, а эритроциты — не ниже 2,6 млн. на 1 мм<sup>3</sup>, ребенок может обойтись без трансфузий.

Спленэктомия не оказывает непосредственного влияния на болезнь, но может дать некоторое ее смягчение в случаях гиперспленизма, особенно при возникновении агрессивных факторов в крови. В то же время эта операция далеко не безопасна для больных серповидноклеточной анемией (Smith и соавторы). Следует подчеркнуть, что при этом заболевании любые операции представляют опасность, и больные должны быть подготовлены к ним трансфузиями крови для повышения уровня гемоглобина по крайней мере до 10 г%. При этом должна быть учтена также опасность применения общего наркоза и наложения жгута.

В последнее время делаются попытки лечения серповидноклеточной анемии препаратами, задерживающими образование серповидности — диамоксом, промазином, дапсоном и т. п., но результаты подобной терапии еще недостаточно ясны. Ю. Н. Токарев (1967) полагает, что промазин, а также промазин с дапсоном эффективны для предотвращения некоторых видов кризов, если эти препараты принимаются длительное время (не меньше чем в течение года).

Несмотря на то что течение серповидноклеточной анемии в общем легче, чем талассемии, прогноз ее остается неблагоприятным. Больные серповидноклеточной анемией погибают, как правило, в возрасте до 10 лет и редко доживают до второго десятилетия. Смерть наступает чаще всего вследствие тяжелых кризов, инфекций, сопутствующих анемий, связанных с нарушениями эритропоэза, эмболий частицами костного мозга или жира, тромбозов, инфарктов, сердечной и печеночной недостаточности. Следует отметить, что затрудняющим лечение обстоятельством является недостаточное медицинское обслуживание в областях наибольшего распространения серповидноклеточной анемии.

**Сочетание серповидноклеточной анемии с талассемией.** У ребенка, получившего ген гемоглобина S от одного из родителей и ген талассемии от второго, возникает анемия, вызванная сочетанием серповидноклеточной анемии с талассемией, т. е. ST-гемоглобинопатия. При ST-гемоглобинопатии в крови больного обнаруживаются гемоглобины S, A и F. При этом содержание гемоглобина S доходит до 65—80%, в то время как у родителя-гетерозигота содержание этого гемоглобина значительно

меньше — всего 15—45%. Такое увеличение количества гемоглобина S у ребенка может быть объяснено подавлением синтеза нормального гемоглобина A геном талассемии.

Проявления TS-гемоглобинопатии напоминают часто клинику гомозиготной серповидноклеточной анемии, но в несколько более мягкой форме. В периферической крови отмечаются анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная зернистость, тонкие гипохромные макроциты, овальные клетки, изредка нормобласты. Много мишеневидных эритроцитов, больше, чем при талассемии. Анемия средней тяжести с уровнем гемоглобина 7—9 г%, с количеством эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  порядка 3 млн. Болезнь проявляется гематологически, иногда как умеренная микроцитарная гипохромная анемия, подобная талассемии, а в других случаях — как нормохромная, нормоцитарная анемия, подобная серповидноклеточной.

Клиническая картина менее тяжелая, чем при большой талассемии или серповидноклеточной анемии. Наблюдается легкая желтуха, увеличение печени и умеренная спленомегалия в отличие от серповидноклеточной анемии, не исчезающая с возрастом. Кризы значительно реже и менее тяжелые по сравнению с серповидноклеточной анемией, но все же временами больные жалуются на боль в желудке, суставах и костях. Встречаются также изменения костей и суставов.

Диагноз уточняется путем выявления типа гемоглобина и на основании семейного анамнеза. Лечение такое же симптоматическое, как и серповидноклеточной анемии, но прогноз несколько лучше. Болезнь наблюдается чаще всего у итальянцев и греков, но встречается также у американских негров.

#### 4. РАЗЛИЧНЫЕ ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

**Гемоглобинопатии при гемоглобине С.** Вскоре после открытия первого патологического гемоглобина Itano и Neel обнаружили в 1950 г. второй аномальный гемоглобин, получивший обозначение С-гемоглобин. Этот гемоглобин обладает наименьшей электрофоретической активностью. Аномалия С находится в  $\beta$ -цепи, в которой шестая по порядку аминокислота с N-конца цепи глобина является не глутаминовой кислотой, как в нормальном гемоглобине А, а лизином. Гемоглобин С может быть обозначен формулой  $\alpha_2\beta_2^c$  или  $\alpha_2\beta_2^{Gls}$ . Он встречается преимущественно среди народов Западной Африки к западу от условной линии, идущей от восточного побережья Туниса к Гвинейскому заливу и у их потомков. Особенно распространена эта гемоглобинопатия в Гане, Верхней Вольте и некоторых районах Нигерии (Ю. Н. Токарев, 1967). Однако описаны отдельные случаи и в других географических районах, в том числе несколько случаев обнаружено Р. Ф. Гарькавцевой в Таджикистане.

Гетерозиготы, получившие ген гемоглобина С только от одного из родителей (гемоглобинопатия АС), остаются бессимптомными, несмотря на то, что количество патологического гемоглобина достигает у них 25—40% от всего гемоглобина. Отмечается лишь большое количество мишеневидных эритроцитов и легкая гипохромность. Болезненные симптомы выражены только у гомозиготов и у двойных гетерозиготов при сочетании гена гемоглобина С с геном серповидноклеточной анемии или талассемии.

Гомозиготы по гемоглобину С встречаются редко. Болезнь, хотя и явно выражена, но протекает несравненно мягче, чем у больных большой

талассемией или серповидноклеточной анемией. Весь гемоглобин, за исключением нормального количества фетального гемоглобина, относится к типу С. Умеренная билирубинемия и несколько повышенное выделение уробилиногена характеризуют некоторое сокращение длительности жизни эритроцитов, приводящее к легкой гемолитической анемии. В костном мозгу наблюдается умеренная гиперплазия, количество ретикулоцитов немного повышено. Эритроциты нормоцитарные или слегка микроцитарные, нормохромные, изредка встречаются нормобласты. Много — от 40 до 90% — мишеневидных эритроцитов. Отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Не наблюдается тромботических синдромов.

Клинические проявления не очень тяжелые. Отсутствуют изменения со стороны скелета, легких, сердца, заболевание не оказывает заметного влияния на развитие и рост детей. Спленомегалия чаще всего умеренная, иногда резко выраженная. Нечасто отмечается желтуха, боли в животе и суставах, желчнокаменная болезнь, геморрагические явления.

Прогноз болезни вполне благоприятный. Она не оказывает, по-видимому, существенного влияния на продолжительность жизни больного. Потребность в трансфузиях крови возникает редко.

К значительно более тяжелым последствиям приводит сочетание гемоглобина С с гемоглобином S, особенно с талассемией. У двойных гетерозиготов SC, получивших от одного из родителей ген гемоглобина S, а от другого — С, проявление заболевания бывает различным. Болезнь напоминает гомозиготную гемоглобинопатию SS, но в большинстве случаев протекает значительно мягче. Поэтому в легких случаях серповидноклеточной анемии следует думать о возможности второй аномалии по гемоглобину С. Гемоглобинопатия SC встречается в основном среди негров Африки и Америки.

Содержание гемоглобина С колеблется от 40 до 65%, около 7% составляет гемоглобин F, остальное — гемоглобин S. Анемия обычно нетяжелая, нормохромная, нормоцитарная или слегка микроцитарная. Уровень гемоглобина колеблется чаще всего от 9 до 10 г%, количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  — от 3,5 до 4 млн. Длительность жизни эритроцитов понижена, эритропоэз несколько повышен — наблюдается нерезкая гиперплазия костного мозга и ретикулоцитоз. Серповидные клетки обычно отсутствуют в мазках крови, но выявляются в специальных препаратах для исследования серповидности. Много мишеневидных эритроцитов — от 40 до 85%, иногда наблюдается анизоцитоз и пойкилоцитоз, осмотическая резистентность эритроцитов повышена, билирубин сыворотки остается нормальным.

Клинические проявления различны у разных больных. Отмечается утомляемость, одышка, желтуха, боль в желудке, увеличение печени, спленомегалия, нередко гематурия, асептический некроз головок длинных костей, полиартрит, склеротические изменения. Ю. Н. Токарев (1967) отмечает, что при гемоглобинопатии SC часто встречаются поражения костей и суставов и больные чаще всего жалуются на поражения опорно-двигательного аппарата. Наиболее постоянным симптомом у таких больных является болезненность в костях и суставах при ходьбе — это так называемый африканский ревматизм. Ю. Н. Токарев (1967) указывает на большую, чем при серповидноклеточной анемии, частоту глазных поражений — кровоизлияний в стекловидное тело и отслоений сетчатки. Как и при серповидноклеточной анемии и аномалии, возможны инфаркты селезенки при подъеме на большую высоту, в частности на самолетах.



Кризисы при гемоглинопатии SC протекают более легко и наблюдаются реже, чем при серповидноклеточной анемии. Эти кризисы носят чаще всего тромботический характер.

Лечение ведется по тем же принципам, что и серповидноклеточной анемии и является симптоматическим. Трансфузии показаны при тяжелой анемии, главным образом при гемолитических кризах. Спленэктомия производится при инфарктах селезенки.

Как и у больных гомозиготной формой серповидноклеточной анемии SS, при гетерозиготной форме SC относительно часто наблюдается дефицит фермента Г-6-ФД. В этих случаях основное заболевание протекает, по-видимому, несколько легче (Lewis, Nathorn, 1963).

Сочетание гемоглобина С с талассемией также встречается преимущественно у негров. Содержание гемоглобина С колеблется в широких пределах — от 30 до 90%; количество же фетального гемоглобина не выходит за пределы нормы. Болезнь протекает легче, чем большая талассемия. Даже в наиболее тяжелых случаях, когда имеется выраженная хроническая микроцитарная анемия, уровень гемоглобина не падает ниже 7,5—9,5 г%. Обычно же уровень гемоглобина близок к нормальному, длительность жизни эритроцитов слегка понижена, количество ретикулоцитов лишь немного увеличено. В крови содержится 20—60% мишеневидных эритроцитов, наблюдается анизоцитоз и пойкилоцитоз, встречаются микросфероциты. Осмотическая резистентность эритроцитов либо нормальна, либо несколько повышена.

Болезнь не требует специального лечения. Осуществляется лишь общая симптоматическая терапия.

В связи с крайней редкостью в Советском Союзе гемоглинопатий, вызванных гемоглином С, представляют интерес случаи, наблюдавшиеся нашей аспиранткой Р. Ф. Гарькавцевой.

Приводим один из этих случаев.

Раю Н., 5 лет. Девочка от первой, нормально протекавшей беременности: вес 3400 г. Вскармливалась грудью до 1½ месяцев. Из перенесенных заболеваний родители отмечают болезнь Боткина, корь. Настоящее заболевание началось с 2-летнего возраста, когда родители стали отмечать бледность кожи, быструю утомляемость, плохой аппетит. Бледность кожи нарастала, временами отмечался желтушно-сероватый оттенок кожи. Увеличилась печень и селезенка. С диагнозом цирроза печени девочка поступила 8/II 1966 г. в Детскую клиническую больницу № 3 г. Душанбе.

Состояние больной при поступлении тяжелое. Кожа бледная с желтушным оттенком. Отмечаются изменения черепа: резко выступающие лобные и теменные бугры, уплощенная переносица и широко расставленные глаза. Живот увеличен. В легких — везикулярное дыхание. Границы сердца расширены: левая — на 2 см кнаружи от сосковой линии. При выслушивании — грубый систолический шум на всех точках. Печень выступает из подреберья на 4 см, селезенка на 6 см.

Анализ крови от 28/I 1966 г.: Нв 6,8 г%, эр. 2 700 000, л. 6200, б. 1%, э. 4%, ю. 1%, п. 2%, с. 43%, лимф. 48%, цветной показатель 0,8, клетки Тюрка 1%, нормобласты 11 : 100, резко выраженный анизопойкилоцитоз; имеются мишеневидные эритроциты, С.Д.Э. 5,8 мк, С.О.Э. 64 мк<sup>3</sup>, осм. рез. эр. 0,45/0,36.

При биохимическом исследовании крови выявлена билирубинемия (1,3 мг%), реакция двухфазная, негеминное железо — 140 мг%. При электрофоретическом исследовании гемоглобина обнаружено увеличение гемоглинов F до 49% и С до 41%, т. е. наблюдалось полное отсутствие нормального гемоглобина А.

На рентгенограмме костей черепа определялся нерезко выраженный остеопороз и некоторое истончение наружной и внутренней пластинок костей свода черепа. На рентгенограммах коленных и локтевых суставов, левого плечевого сустава и костей предплечья определялся выраженный остеопороз; на всем протяжении прослеживался грубопетлистый рисунок.

Отец ребенка считает себя практически здоровым. При исследовании периферической крови изменений, за исключением незначительного анизопойкилоцитоза и наличия мишеневидных эритроцитов, не найдено. Методом щелочной денатурации

обнаружено увеличение фетального гемоглобина до 7,5% от общего количества. Мать больного ребенка несколько бледна; в крови гемоглобина 10,3 г%, эритроцитов 4 000 000 в 1 мм<sup>3</sup>. На фореграмме обнаружено изменение электрофоретической подвижности гемоглобина, соответствующее патологическому гемоглобину С. При обследовании 3-летней сестры этой больной отмечена незначительная бледность кожных покровов, нежный систолический шум на верхушке сердца. Анализ крови от 11/II 1966 г.: Hb 9,8 г%, эр. 3 800 000, С.Д.Э. 6,9 мк, С.О.Э. 73 мк<sup>3</sup>, на фореграмме — появление гемоглобина С.

Семейный анамнез, клинические и лабораторные данные позволили поставить диагноз: талассемия + гемоглобинос С, т. е. в данном случае девочка является двойным гетерозиготом с тяжелыми клинико-гематологическими проявлениями.

Эритропоэз, исследованный при поступлении, был нормальным (60 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки). Однако при количестве эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в 3 000 000, наблюдаемом у этой больной, интенсивность эритропоэза, равную 60 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки, следует признать недостаточной. Под действием проводимого лечения (трансфузии эритроцитарной массы) эритропоэз оживился и наблюдалось повышение его до 95 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки. Исследование гемолиза с учетом перелитой эритроцитарной массы показало, что гемолиз был повышен и длительность жизни эритроцитов оказалась сниженной до 22 суток.

Таким образом, в данном случае исследование эритрокинетика показало, что у больной наряду с повышенной интенсивностью распада эритроцитов имелся неадекватный эритропоэз, который не мог компенсировать усиленный гемолиз. Только благодаря периодическим переливаниям крови удавалось стабилизировать уровень эритроцитов и гемоглобина.

У сестры больной — Гуляндю Н., которая является гетерозиготом по гемоглобину С, была также исследована эритрокинетика. У этой больной отмечалось повышение эритропоэза до 100 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки. Длительность жизни эритроцитов была сокращена до 38 суток. Отсюда следует, что у этой больной степень повышенного разрушения эритроцитов в значительной мере компенсируется повышенной продукцией эритроцитов, т. е. установилось новое эритроцитарное равновесие при более низком уровне гемоглобина. Поэтому девочка обходится без переливаний крови и считается относительно здоровой.

**Гемоглобинопатии при гемоглобине D.** Аномальные гемоглобины, объединяемые под названием гемоглобина D, по-видимому, разнородные и соответствуют разным мутациям, воздействующим как на β-, так и на α-цепи (Bernard, Ruffé, 1966). Эти гемоглобины обладают такой же электрофоретической подвижностью, как гемоглобин S, но могут быть выделены благодаря их значительно большей растворимости. Они встречаются относительно редко, поэтому особенно редко наблюдаются гомозиготы DD. Носители гемоглобина D встречаются среди негров Америки, в Алжире, в Индии, описаны отдельные случаи заболевания среди жителей Северной Европы. У гетерозиготов гемоглобин D не вызывает никаких клинических симптомов. Легко протекает анемия и у гомозиготов, хотя длительность жизни эритроцитов у них несколько снижена. В крови много мишеневидных клеток, осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Болезнь не требует лечения.

Несколько более серьезным является изредка наблюдаемое сочетание гемоглобинов D и S. Оно приводит к анемии средней тяжести, напоминающей серповидноклеточную анемию. Уровень гемоглобина колеблется от 8 до 9 г%, количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> — от 2,5 до 3 млн. В мазках крови отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия. Изредка встречаются ядерные клетки (Ю. Н. Токарев, 1967). Как указывает Smith (1960), обнаруживается до 12% фетального гемоглобина. При исследовании эритроцитов на серповидность изменение их формы происходит значительно медленнее, чем при серповидноклеточной анемии, и в некоторых случаях эритроциты принимают форму острого листа.

**Гемоглобинопатии при гемоглобине E.** Гемоглобин E обладает наименьшей после гемоглобина С электрофоретической подвижностью. Его фор-

мула  $\alpha_2 \beta_2^E$  или  $\alpha_2 \beta_1^{261ys}$ . Он может явиться причиной легкой анемии у гомозиготов  $EE$  и более тяжелой анемии у двойных гетерозиготов по гемоглобину  $E$  и талассемии.

Распространение гемоглобина  $E$  ограничивается Юго-Восточной Азией, включая Индо-Китай, Южный Китай, Индонезию, Таиланд, Бирму. Наибольшая частота наблюдается в Камбодже у народа Каир, достигая среди некоторых групп 28—37% (Brumpt и соавт., 1957).

Влияние гемоглобина  $E$  на развитие тяжелой анемии было обнаружено впервые в Таиланде у больных гетерозиготов по гену талассемии, страдавших заболеванием, напоминавшим большую талассемию, но в несколько более легкой форме. Несоответствие тяжести болезни ее гетерозиготной форме заставило искать дополнительную аномалию гемоглобина у больного и у предполагаемого здорового родителя. В результате был найден новый гемоглобин  $E$ , который и являлся причиной тяжелой анемии у двойного гетерозигота  $TE$  (Minnich и соавт., 1954).

Заболевание, вызванное сочетанием гена талассемии и гемоглобина  $E$  ( $TE$ ), представляет собой микроцитарную, гипохромную гемолитическую анемию, близкую к большой талассемии, но с более легким течением. Картина крови приблизительно такая же, как и при талассемии. В крови содержится 5—20% мишеневидных эритроцитов, встречаются нормобласты. Минимальная осмотическая резистентность эритроцитов несколько понижена, а максимальная — резко повышена. Как потенциальный, так и эффективный эритропоэз повышены, что характеризуется эритроидной гиперплазией в костном мозгу и увеличением количества ретикулоцитов в периферической крови — 60—80% всего гемоглобина относится к типу  $E$ , остальной гемоглобин — фетальный.

Заболевание начинается обычно в младенчестве, но иногда диагностируется значительно позднее, особенно в развивающихся странах, где отсутствует надлежащий гематологический контроль. Основными внешними симптомами является утомляемость, одышка при физическом напряжении, боль в суставах, бледность, желтушность, вздутый живот, истощение. Внешностью больной напоминает больного талассемией, хотя и в смягченном виде. Отмечается спленомегалия и некоторое увеличение печени.

Патогенетической терапии, как и при талассемии, не существует. Благодаря более легкому течению заболевания и менее выраженной анемии систематические трансфузии крови не так неизбежны, как при талассемии. Они необходимы главным образом для детей младшего возраста. Спленэктомия дает в некоторых случаях благоприятные результаты, но показания к ней недостаточно ясны. Прогноз благоприятнее, чем при талассемии, и больные доживают до зрелого возраста.

Гемоглобин  $E$ , обнаруженный вначале у двойных гетерозиготов, был найден в дальнейшем и у простых гетерозиготов и гомозиготов по этому гемоглобину. Было установлено, что гемоглобин  $E$  имеется у 13% тайландцев, но отсутствует у проживающих в Таиланде чистокровных китайцев (Smith, 1960).

Гетерозиготная аномалия  $AE$  оказалась бессимптомной. Что же касается гомозиготной гемоглобинопатии  $EE$ , то она выражается в нетяжелой микроцитарной гипохромной анемии с нормальным уровнем гемоглобина. В эритроцитах содержится 94% и более гемоглобина  $E$  и гемоглобина  $F$ . В крови наблюдается большое количество — 25—60% — мишеневидных клеток. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Клинические проявления заключаются лишь в утомлении, незна-

чительной боли в суставах, иногда в желтухе. Прогноз вполне благоприятен и необходимость в специальном лечении отсутствует.

**Гемоглобинопатии при гемоглобине G.** Электрофоретическая подвижность гемоглобина G больше, чем гемоглобина S, и меньше, чем гемоглобина A. Хотя подвижность гемоглобина G приблизительно такая же, как фетального, он может быть распознан благодаря его малой резистентности по отношению к щелочам. У гетерозиготов по гемоглобину G полностью отсутствуют патологические проявления. По-видимому, практически бессимптомны и редко встречающиеся гомозиготы. Lehmann и Huntsman (1966) упоминают об одном пожилом негре из Ганы, гомозиготе по гену гемоглобина G, который прекрасно себя чувствует и является отцом многих детей. Признаки болезни проявляются при гемоглобине G лишь у двойных гетерозиготов при сочетании его с гемоглобином S или с талассемией. Однако и при таких сочетаниях болезнь протекает в легкой форме, поэтому клиническое значение гемоглобина G невелико.

При сочетании гена гемоглобина G с геном талассемии (гемоглобинопатия TG) у ребенка возникает анемия, немного более серьезная, чем малая талассемия. Уровень гемоглобина порядка 10 г%. Длительность жизни эритроцитов несколько понижена, но развивается компенсаторное усиление эритропоэза, проявляющееся в некоторой гиперплазии костного мозга и умеренном повышении количества ретикулоцитов. В крови наблюдаются гипохромия, мишеневидные эритроциты и базофильная зернистость.

При сочетании гемоглобинов G и S (гемоглобинопатия SG) также развивается нетяжелая анемия с картиной крови, несколько напоминающей кровь при сочетании серповидноклеточной анемии с талассемией. Характерными являются серповидность эритроцитов и их повышенная осмотическая резистентность. Обычно имеется незначительная спленомегалия. Как сообщает Serpellini (цит. по Smith, 1960), в одной семье итальянского происхождения было отмечено сочетание гемоглобинов G и S с талассемией.

**Гемоглобинопатии, вызывающие нарушения переноса кислорода эритроцитами.** Различные виды гемоглобина M приводят к гемоглобинопатиям, при которых в некоторой мере нарушается способность эритроцитов переносить кислород. Обозначение M связано с тем, что при этом гемоглобине обнаруживается спектрофотометрически ненормальный метгемоглобин, не участвующий в переносе кислорода. Он отличается от обычного метгемоглобина, максимальная адсорбция которого наблюдается при длине волны 632 мкм, максимальной адсорбцией при волне 600 мкм. Отличие от врожденной или лекарственной метгемоглобинемии заключается также в том, что M-гемоглобинопатия не поддается лечению метиленовой синькой и аскорбиновой кислотой. У больного M-гемоглобинопатией можно обнаружить электрофоретически гемоглобины A и M. Количество метгемоглобина составляет обычно 20—25% от нормального гемоглобина.

Заболевания, связанные с гемоглобином M, описаны только в гетерозиготной форме, гомозиготная форма, вероятно, летальна. Клинически M-гемоглобинопатия проявляется цианозом при рождении в случае нарушения  $\alpha$ -цепей и в течение первого года после рождения при нарушении  $\beta$ -цепей (Huchns, 1966). В остальном серьезного влияния на состояние организма болезнь не оказывает и прогноз является вполне благоприятным.

Другим типом гемоглобина, влияющего на способность переноса кислорода эритроцитами, является гемоглобин «Kansas», который открыли

в 1961 г. Reissman, Ruth и Namura. В этом гемоглобине нарушения касаются связей гема, вследствие чего увеличивается количество гемоглобина, лишённого кислорода, и уменьшается способность гемоглобина к переносу кислорода. Никаких отклонений от нормы в аминокислотном составе гемоглобина «Kansas» не обнаружено.

**Различные гемоглобины.** Многие аномальные гемоглобины не имеют клинического значения, так как до настоящего времени не выявлены связанные с ними болезненные состояния. К ним относятся гемоглобины I, K, L, N, O и ряд других, недавно открытых типов гемоглобина, имеющих преимущественно местное значение. Правда, имеются сведения, что некоторые из них, например I и N, могут приводить к легкой анемии при сочетании их с гемоглобином S (Stanbury и соавт., 1960). Как уже было отмечено, вполне возможно, что отсутствие клинических симптомов при этих гемоглобинах связано с гетерозиготностью их носителей, поскольку гомозиготность по мало распространенным гемоглобинам маловероятна и не попадает в поле зрения исследователей. Не исключено также то, что сравнительно небольшое время, прошедшее после открытия новых типов гемоглобина, не позволило собрать достаточный материал по их клинической характеристике.

Тем не менее имеются указания на возможность развития заболевания при некоторых еще мало изученных гемоглобинах. Так, Smith (1960) сообщает, что гемоглобин Q вызывает трудно поддающуюся лечению гомозиготную анемию. Некоторые открытые в течение последнего 5-летия гемоглобины, как, например, «Zürich», «Köln», «Seattle», «St Mary», и др., приводят к несфероцитарной гемолитической анемии, обусловленной нестабильностью этих гемоглобинов. Nuchus и Shooter (1965) полагают, что эта нестабильность связана с наличием необычной аминокислоты в критическом месте, вблизи гена, приводящей к ослаблению связи между  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями и быстрому разрушению молекулы гемоглобина. Гемоглобинопатия «Zurich» отличается тем, что при ней возникают острые гемолитические кризы после приема некоторых лекарств, особенно сульфаниламидов. Эти кризы напоминают развитие острых гемолитических анемий при дефиците фермента Г-6-ФД (Bernard и Ruffié, 1966).

Выдающиеся успехи последних лет в создании новых методов исследования структуры гемоглобина дают основание предположить, что в ближайшем будущем выявятся новые типы гемоглобина, а следовательно, и гемоглобинопатий, изучение которых позволит расшифровать патогенез ряда до сих пор неясных анемических состояний.

# ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

## 1. ИММУНОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Сущность иммуногематологии. Открытие Ландштейнером в 1900 г. групп крови АВО явилось началом развития исключительно важной и плодотворной ветви медицинской науки — иммуногематологии. Трудно переоценить теоретическое и практическое значение этого открытия, одним из непосредственных следствий которого явилась возможность широкого применения переливания крови, сохранившего десятки миллионов человеческих жизней. На основе дальнейших достижений иммуногематологии был раскрыт патогенез большой группы заболеваний системы крови и в значительной мере разработаны вопросы их лечения.

Иммунитет представляет собой, как известно, защитную реакцию организма, заключающуюся в его способности вырабатывать антитела, уничтожающие или обезвреживающие антигены — чужеродные вещества, парентерально проникающие в организм. Долгое время было общепризнанным мнение, что организм не отвечает выработкой антител на образование из собственных тканей антигенов. Однако в дальнейшем было установлено, что в некоторых патологических условиях могут возникать подобные антитела, так называемые аутоантитела. Полагают, что аутоиммунизация возможна, если собственные антигены денатурируются каким-либо патологическим процессом или если эти антигены поступают в такие ткани, в которых они не находятся в нормальных условиях (Hirszfeld, 1960).

Подобные же явления наблюдаются и в системе крови. Она обладает способностью вырабатывать в физиологических условиях антитела против вводимых в кровь антигенов чужих форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. В патологии возможно также образование аутоантител, направленных против собственных форменных элементов крови. Раздел гематологии и науки об иммунитете, посвященный изучению реакций антиген — антитело в системе крови, называется иммуногематологией. Наиболее разработанной и практически важной частью иммуногематологии является иммунология эритроцитов. Она охватывает проблемы переливания крови и некоторых приобретенных гемолитических анемий, связанных с иммунологическими конфликтами.

В иммунологии эритроцитов, как и в общей иммунологии, встречаются два вида иммунитета: естественный и приобретенный. При естественном иммунитете в организме вырабатываются антитела против проникших в кровь несовместимых с нею эритроцитов, без какой бы то ни было предварительной иммунизации даже тогда, когда подобные эритроциты впервые появляются в крови реципиента. В случаях же приобретенного иммунитета, антиэритроцитарные антитела вырабатываются лишь после

иммунизации переливаниями этих эритроцитов. Следует, однако, отметить общую природу естественного и приобретенного иммунитета, подтвержденную возможностью усиления естественного иммунитета дополнительной иммунизацией. Иммуные анемии могут быть связаны как с естественными, так и с приобретенными путем иммунизации антиэритроцитарными антителами.

Иммунологические реакции, вызванные антиэритроцитарными антителами, могут быть разделены на три класса: гетероиммунные, изоиммунные и аутоиммунные.

Гетероиммунные реакции связаны с видовоспецифическими, так называемыми гетероантителами, направленными против эритроцитов животных иного, чем реципиент, вида. Эти антитела весьма активны и вызывают резкий гемолиз чужих эритроцитов. Хотя в прежние годы делались попытки переливать людям кровь различных животных, все эти попытки неизменно заканчивались полной неудачей и давно уже оставлены. Поэтому патологические реакции, которые могут быть вызваны гетероантителами, не представляют интереса для гематологической клиники.

Изоиммунные реакции обусловлены антиэритроцитарными изоантителами, т. е. антителами человека определенной группы крови, направленными против эритроцитов людей других групп. Возможность их возникновения связана с тем, что эритроциты разных людей имеют различные антигенные свойства и вызывают появление антител в крови людей, не обладающих данными антигенами. В зависимости от антигенных свойств эритроцитов все человечество подразделяется на различные генетически обусловленные группы крови; групповая несовместимость крови и является причиной образования антиэритроцитарных изоантител.

Выявление групп крови и изучение вопросов изоиммунизации имеет исключительно важное значение для переливания крови, так как трансфузия несовместимой крови приводит к быстрому разрушению эритроцитов и может вызвать тяжелые трансфузионные реакции. Поэтому крайне ответственной задачей является обеспечение наиболее подходящей для трансфузий крови. Хотя при современном развитии теории и техники переливания крови пострасфузионные осложнения встречаются редко, в детской гематологической клинике наблюдаются случаи тяжелых иммунологических конфликтов на почве изоиммунизации. Они обусловлены возможностью разной групповой принадлежности крови матери и плода и проникновения образовавшихся в организме матери изоантител в кровь плода и новорожденного.

Аутоиммунные патологические реакции могут быть вызваны антиэритроцитарными антителами, направленными против собственных эритроцитов пациента; они возникают только в патологии, когда иммунные механизмы, призванные защищать организм, разрушают собственные ткани. Эти аутоиммунные антитела могут привести к тяжелой анемии, связанной с резким усилением гемолиза, к так называемой аутоиммунной гемолитической анемии.

Таким образом следует различать два класса анемий, связанных с иммунологическими особенностями эритроцитов:

а) изоиммунные анемии, вызванные появлением в крови введенных извне изоиммунных антител;

б) аутоиммунные анемии, являющиеся следствием возникновения в организме антиэритроцитарных антител, направленных против собственных эритроцитов больного.

**Антиэритроцитарные антитела.** В сложной иммунологической реакции антиген — антитело антиэритроцитарные антитела возникают в ответ на воздействие расположенных на поверхности эритроцитов веществ — антигенов. Антигены образуются, по современным представлениям, из двух частей: состоящей из белков с высоким молекулярным весом большей белковой части, придающей антигену способность вызывать появление антител, и значительно меньшей по размерам гаптенной группы, или гаптена, сообщающей антигену его специфичность. Поэтому белковая часть может быть одинаковой у разных антигенов; гаптены же различны у всех антигенов.

Антиэритроцитарные антитела представляют собой гамма-глобулины — белки плазмы с высоким молекулярным весом. Антитела соединяются с антигеном в определенных пропорциях, благодаря чему возможно абсорбировать их из плазмы путем введения эритроцитов, несущих на себе соответствующие антигены. Антитела фиксируются на введенных эритроцитах, при достаточном количестве которых они полностью удаляются из плазмы.

Антиэритроцитарные антитела различаются между собой по многим признакам: по способу их образования, специфичности, механизму действия, серологической характеристике (т. е. проявлениям в условиях различных серологических тестов), температуре и рН среды, при которых наблюдается максимальная их активность, а также по способности противостоять действию повышенной температуры. Активность антител характеризуется их титром, т. е. наибольшим разведением содержащей антитела сыворотки, при котором еще проявляется их действие.

С точки зрения способа образования антиэритроцитарных антител следует различать естественные и иммунные антитела. По специфичности эти антитела разделяются на уже рассмотренные выше три группы: гетеро-, изо- и аутоантитела.

Весьма важной является дифференциация антител по механизму их действия. Чаще всего встречаются антитела, вызывающие агглютинацию, т. е. склеивание в кучки эритроцитов — это так называемые агглютинины. Другие виды антител, называемые гемолизинами, непосредственно лизируют эритроциты. Высказывается предположение о существовании еще третьей группы антител — опсоцинов, способствующих фагоцитозу эритроцитов. Однако неясно, отличаются ли они качественно от гемолизинов, поскольку опсоцинирующая способность сыворотки связана с титром содержащихся в ней гемолизинов и до сих пор не удалось отделить предполагаемые опсоцины от гемолизинов.

В отличие от некоторых веществ (например, сапонин, дистиллированная вода и т. п.), способных гемолизировать эритроциты *in vitro*, гемолизирующие антитела не могут непосредственно вызывать гемолиз. Для разрушения эритроцитов гемолизинами требуется дополнительно содержащееся в плазме вещество, называемое комплементом. Kabat и Mayer (1948) считают, что комплемент является коллоидом, действующим наподобие фермента. Он представляет собой сложное вещество; в настоящее время известны четыре его фракции. Действие комплемента прекращается после нагревания его до температуры 56°. Другими словами, комплемент инактивируется при этой температуре.

Процесс разрушения эритроцитов гемолизинами разделяется на две фазы. В первой фазе происходит фиксация антитела на эритроците. Разные гемолизины обладают различным оптимумом температуры и рН, при котором сенсibilизация эритроцитов осуществляется наиболее



интенсивно. Для изоиммунных гемолизинов оптимум рН лежит между 7,0 и 8,0, а температура от 20 до 37°. Это — тепловые антитела с большой термической амплитудой. Аутоиммунные же гемолизины могут иметь самые различные оптимумы температуры и рН среды. Во второй фазе вследствие ферментативного действия комплемента происходит разрушение сенсibilизированных антителами эритроцитов. Оптимум для действия комплемента наблюдается при 37°.

Агглютинирующие антитела встречаются в двух формах: полные агглютинины и неполные агглютинины. Процесс агглютинации является весьма сложным и до сих пор окончательно не выясненным. На него оказывает влияние изменение отрицательных электрических зарядов эритроцитов, препятствующих их агглютинации, а также силы поверхностного натяжения. Этот процесс в значительной мере зависит от величины молекулы агглютининов; у полных агглютининов она значительно больше, чем у неполных, что играет значительную роль в механизме их действия. В частности, малый размер молекул неполных антител позволяет им проникать через плаценту и тем самым способствовать развитию гемолитической болезни новорожденных. Полные и неполные агглютинины могут быть дифференцированы по их серологическим свойствам.

Полные агглютинины способны непосредственно вызывать *in vitro* агглютинацию эритроцитов, содержащих соответствующий антиген, как в солевой среде (т. е. взвешенные в воде с изотоническим солевым раствором), так и в коллоидной среде. Полными агглютинами являются в первую очередь естественные антитела некоторых групп крови. Температурный оптимум естественных полных агглютининов равен обычно 4°. Однако они обладают большой термической амплитудой, так как сохраняют еще некоторую активность при температурах от 0 до 37°. Значительно реже встречаются иммунные полные агглютинины групп крови; их температурный оптимум при 37°.

Неполные агглютинины в отличие от полных не могут вызвать *in vitro* непосредственную агглютинацию в солевой среде. Они только фиксируются на эритроцитах, не вызывая их агглютинации, для осуществления которой необходимы дополнительные факторы. Агглютинация возможна в коллоидной среде, при использовании специальной антиглобулиновой сыворотки и в случае предварительной обработки эритроцитов протеолитическими ферментами — трипсином, папаином, фицином.

Неполные агглютинины почти всегда являются иммунными. Молекула их очень мала, что, вероятно, и является причиной отсутствия прямой агглютинации эритроцитов в солевой среде и возможности фиксации антител *in vivo* на эритроцитах без их агглютинаций. Температурный оптимум для неполных антител равен 37°, т. е. они представляют собой тепловые антитела. Эти антитела относительно термостабильны: они выдерживают нагревание до 70° в течение 10 минут в отличие от термолабильных полных антител, которые разрушаются при этой температуре. Подавляющее большинство случаев аутоиммунных анемий обусловлено неполными тепловыми агглютинирующими антителами.

Для диагноза анемических состояний, в особенности иммунных гемолитических анемий, основное значение имеет выявление различных антиэритроцитарных антител.

Наиболее эффективным методом подобных исследований является постановка прямого и непрямого тестов Кумбса, предложенных им в 1945 г. Сущность прямого теста заключается в том, что исследуемая кровь соединяется *in vitro* со специальной антиглобулиновой сывороткой;

в ее присутствии эритроциты, на которых фиксированы неполные антигены, агглютинируются. Антиглобулиновая сыворотка вырабатывается путем иммунизации животных человеческими глобулинами. Действие ее основано на том, что фиксированные на эритроцитах антигены являются глобулинами, которые разрушаются антиглобулиновой сывороткой.

Для обнаружения неполных антигенов, не фиксированных на эритроцитах, а находящихся в плазме, используется непрямой тест Кумбса. Этот тест проводят в два этапа. Сначала соединяют исследуемую сыворотку с эритроцитами здорового донора; при этом в случае наличия в этой сыворотке неполных антигенов они осаждаются на эритроцитах. Второй этап заключается в выявлении фиксированных на этих эритроцитах неполных антигенов при помощи прямого теста Кумбса.

Определение холодовых агглютининов может быть произведено простейшим способом соединения различных разведений исследуемой сыворотки с эритроцитами здорового человека и определения титра разведения сыворотки, при котором наблюдается агглютинация, после того как пробирки с сыворотками и эритроцитами пробудут в холодильнике с температурой  $4^{\circ} 15-20$  часов.

Выявление гемолизина производится путем соединения эритроцитов больного со свежей сывороткой донора одноименной группы крови и с компонентом, содержащимся в сыворотке морской свинки. Для исследования тепловых гемолизина степень гемолиза определяется спустя час после инкубации взвеси при температуре  $37^{\circ}$ . Такой же опыт проводят с сывороткой больного, смешанной с нормальными эритроцитами.

Полные агглютинины легко определяются путем непосредственного изучения агглютинации эритроцитов в солевой среде.

Кроме этих основных методов выявления антиэритроцитарных антигенов, существует еще множество других более тонких методов, которые применяются сравнительно редко, так как в большинстве случаев простейшие основные тесты, особенно тесты Кумбса, позволяют выявлять встречающиеся на практике антигены.

**Группы крови.** Как показано выше, одной из возможных причин развития анемии иммунного происхождения является образование изоантигенов под влиянием антигенов групп крови. Эти антигены являются генетически обусловленными веществами, расположенными на поверхности эритроцитов, различными у разных групп людей. В настоящее время известны уже многие десятки антигенов, распределенных по различным групповым системам, и количество их все увеличивается, так как обнаруживаются новые виды и подвиды антигенов и даже систем групп крови. Количество теоретически возможных сочетаний различных антигенов приближается к миллиону. Поэтому подавляющее большинство человечества обладает антигенами тех или иных групп крови, хотя существуют также люди, у которых полностью отсутствуют известные в настоящее время антигены.

Частота разных антигенов групп крови неодинакова для различных рас и географических районов. Так, например, в Европе и Северной Америке количество людей с отсутствием антигена резус составляет 15%, в то время как среди китайцев и некоторых других народов он полностью отсутствует. Хотя до сих пор еще далеко не выяснены причины широкого распространения разных мутаций, изменивших строение веществ групп крови, следует полагать, что здесь, как и в распространении различных видов гемоглобина, играет роль естественный отбор. Вероятно, что опре-

деленные группы крови давали некоторые репродуктивные преимущества, неодинаковые для разных районов земного шара.

Несмотря на существующее разнообразие систем антигенов, практическое значение для детской гематологической клиники имеют лишь немногие из сочетаний антигенных свойств эритроцитов. Поэтому мы ограничимся кратким рассмотрением лишь двух из них, необходимым для понимания сущности иммунных анемий у детей: системы АВ0 и системы резус. Обе они были открыты Ландштейнером.

Особенно большое значение имеет система групп крови АВ0, так как естественные антитела в заметном количестве наблюдаются только в этой системе. В ней имеется два антигена А и В. Поэтому в системе АВ0 возможны четыре группы крови: группы А и В, при которых эритроциты содержат соответственно антигены А и В; группа АВ с обоими этими антигенами, возможная благодаря кодоминантности генов А и В, и, наконец, группа 0, при которой эритроциты совсем не имеют антигенов системы АВ0. Вследствие доминантности генов А и В по отношению к рецессивному гену 0 фенотип АО не отличим от АА, а фенотип ВО — от ВВ, что и определяет наличие не шести, а только четырех групп крови.

Кровь любого человека принадлежит к одной из четырех групп системы АВ0; антитела — к антигенам А и В, которые обозначаются греческими буквами  $\alpha$  и  $\beta$ , имеются только в сыворотках людей, не обладающих этими антигенами, что позволяет при наличии сывороток  $\alpha$  и  $\beta$  легко определять группы крови.

Т а б л и ц а 11

Антитела и реакции эритроцитов с антисывороткой у людей с разными группами крови системы АВ0

Генотип	Фенотип группы крови	Обозначение	Содержащиеся в плазме антитела	Реакции эритроцитов с сыворотками $\alpha$ $\beta$	
АА или АО	А	А $\beta$	$\beta$	+	—
ВВ или ВО	В	В $\alpha$	$\alpha$	+	+
АВ	АВ	АВ	Нет	+	+
ОО	О	О $\alpha\beta$	$\alpha$ и $\beta$	—	—

В табл. 11 указано, какие антитела содержатся в сыворотке людей с разными группами крови и какова реакция эритроцитов этих людей с сыворотками  $\alpha$  или  $\beta$ , причем наличие агглютинации обозначено знаком плюс (+), а ее отсутствие знаком минус (—). В табл. 11 указаны фенотипы и генотипы групп крови и приведены их формулы, в которые входит обозначение как антигена, так и антител сыворотки крови.

Антиген А не является однородным — он подразделяется на две разновидности: наиболее распространенную А<sub>1</sub>, обладающую большой антигенной силой, и антиген А<sub>2</sub>, дающий значительно более слабую реакцию с антителами  $\alpha$ . Кроме того, было выделено еще шесть очень редко встречающихся подвидов антигена А, не имеющих клинического значения.

Наряду с веществами А и В в эритроцитах имеется еще вещество Н, антитела к которому способны агглютинировать эритроциты всех групп АВ0. Это вещество содержится практически во всех эритроцитах, но тем в меньшем количестве, чем больше в них веществ А и В. Особенно много веществ Н содержится в эритроцитах группы О.

Антитела А и В обнаруживаются, начиная с 3-го месяца существования плода. Их можно найти в пуповинной крови. После рождения они уменьшаются в титре и исчезают в первые месяцы жизни, что дает основание предполагать передачу их ребенку от матери. Между 3-м и 6-м месяцами жизни ребенок начинает вырабатывать собственные изоантитела.

Антигены системы АВО обнаруживаются у 80% людей не только в эритроцитах, но и в секретах организма — слюне, сперме, желудочном соке, спинномозговой жидкости, моче, слезах. Такие люди называются «выделителями», или «секреторами»; способность к выделению является наследственной.

Поскольку эритроциты группы О не агглютинируются сыворотками других групп системы АВО доноры с этой группой крови считаются универсальными: их кровь можно переливать любому человеку. Однако иногда кровь этой группы обладает настолько мощными  $\alpha$ - и  $\beta$ -антителами, что, несмотря на относительно небольшой объем переливаемой крови, может вызвать агглютинацию эритроцитов А и В. Во избежание подобной агглютинации целесообразно определять титр антител  $\alpha$  и  $\beta$  в переливаемой крови и в случае, если он слишком велик, абсорбировать эти антитела путем введения в кровь веществ, содержащих антигены А и В.

Вторая по значению система групп крови — система резус — обусловлена особым наследственным антигеном резус-фактором, обозначенным Rh. Он был открыт сначала у обезьян *Maccacus Rhesus*, откуда и получил свое название. В отличие от системы АВО при ней отсутствуют естественные антитела. Появление антител возможно только после иммунизации — повторного введения человеку с резусотрицательной кровью, т. е. не имеющей резус-фактора, резусположительных эритроцитов, содержащих этот фактор.

В дальнейшем было установлено, что существует не только антиген Rh, но целая система резус, содержащая большое количество разновидностей резус-фактора. Подавляющее большинство людей может быть дифференцировано по основному резус-фактору Rh<sub>0</sub>, однако среди многих факторов системы резус целесообразно учитывать еще два агглютиногена, обозначенные rh и rh'. Таким образом получается система из трех антигенов Rh<sub>0</sub>, rh и rh' и противоположных им антигенов hr<sub>0</sub>, hr' и hr'' у людей, у которых отсутствуют первые три фактора. Вместо этих обозначений, введенных Wiener, Fisher и Race предложены более краткую систему обозначений, в которой антигены Rh обозначены соответственно заглавными буквами D, C, E, а антигены hr теми же, но строчными буквами d, c, e.

Антигены D и d, C и c, E и e являются попарно аллеями, расположенными на одном и том же локусе, поэтому каждый человек должен обладать каким-либо из антигенов каждой пары. Сочетания этих факторов дают варианты, приведенные в табл. 12, в которой указана выраженная в процентах частота их среди населения Европы.

Таблица 12

**Распространение различных сочетаний резус-фактора**

Сочетания агглютиногенов	cDe	CDe	cDE	CDE	Cde	cdE	CdE	cde
Частота, %	2,5	49,5	15,5	17	2	0,25	0,01	12,75

Эти сочетания охватывают более 99% всего населения. Кроме них, встречаются еще другие разновидности резус-фактора, которые не имеют, однако, существенного клинического значения как следствие малой их распространенности, так и сравнительно слабых антигенных свойств. Основное значение, как это следует из табл. 12, имеет деление по основному фактору D, обладающему к тому же наиболее выраженной активностью, на людей резусположительных типа D и резусотрицательных типа d.

Наряду с основной системой резус различают ее варианты, в число которых входят факторы  $D^u$ ,  $C^w$  и U и группы Kell, Duffy, Lewis, Lutheran, Kidd, а также некоторые редко встречающиеся антигены.

$D^u$ -фактор является модификацией фактора D, слабо или совсем не реагирующей с обычной анти-D-сывороткой. Поэтому кровь с этим фактором иногда принимается за резусотрицательную. Ее положительный характер может быть выявлен лишь при помощи анти-D-сывороток очень высокого титра или непрямого теста Кумбса. Антиген  $C^w$ , являющийся разновидностью антигена C системы резус, может вызвать гемолитическую болезнь новорожденного, если вследствие трансфузий или иммунизации плодом у матери возникли анти  $C^w$ -антитела.

Значительно меньшее значение для гематологии детского возраста, чем системы ABO и резус, имеют системы MN, Ss и P, редко вызывающие иммунологические конфликты на почве несовместимости крови. В системе MN не только крайне редки естественные антитела, но мало встречается людей и с приобретенными анти-M-антителами. Лишь в исключительно редких случаях они вызывают трансфузионные реакции или гемолитическую болезнь новорожденных. Еще более слабым является антиген N, не вызывающий иммунологических конфликтов. Не вызывают гемолитической болезни новорожденных и антигены систем S и P.

Различные другие группы крови получили свои наименования по фамилиям отдельных лиц или семейств, в которых были впервые обнаружены иммунологические конфликты, вызванные антигенными особенностями этих групп. Подавляющее их большинство не имеет существенного клинического значения вследствие слабой иммунологической активности. Исключение составляет группа Kell, обозначаемая буквой K, которая в некоторых случаях может быть причиной иммунологического конфликта. Кроме того, встречаются крайне редкие случаи иммунизации некоторыми антигенами, обнаруженными только у нескольких членов одной семьи. Они выявлялись при изучении случаев гемолитической болезни новорожденных, этиология которых не могла быть установлена на основании известных до этого групп крови.

## 2. ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ ВСЛЕДСТВИЕ РЕЗУС-НЕСОВМЕСТИМОСТИ

**Этиология и патогенез.** Гемолитическая болезнь новорожденных или плода представляет собой тяжелую гемолитическую анемию, вызванную несовместимостью крови матери и ребенка, приводящей к образованию в организме матери и передаче ребенку антител, направленных против его эритроцитов. Наиболее тяжелым и опасным видом этого заболевания является гемолитическая анемия новорожденных, обусловленная несовместимостью по резус-фактору. Патогенез ее оставался долгое время неясным и лишь в 1941 г. Levine и соавторы показали, что причиной

выработки антител является иммунизация матери содержащимся в эритроцитах ребенка антигеном, тождественным фактору резус, незадолго до этого открытому Landsteiner и Wiener (1940). Подобная иммунизация возможна тогда, когда резусотрицательная мать беременна резусположительным ребенком. Подавляющее большинство случаев резус-несовместимости и наиболее тяжелые случаи гемолитической болезни новорожденных связаны с антигеном D ребенка.

Антиген D как и другие групповые антигены, является наследственным; он передается по доминантному типу, не сцепленному с полом. Поэтому если мужем резусотрицательной беременной женщины является резусположительный гомозигот, все дети должны быть резусположительными. Если же муж является гетерозиготом, то следует ожидать, что лишь 50% детей будут резусположительными.

Распределение населения по резус-фактору резко отличается у различных рас. В то время как среди населения Европы относительное количество резусотрицательных равно в среднем 15%, колеблясь у разных народов от 12 до 20%, количество их у негров равно 5—6%, а у китайцев, японцев, некоторых индейских племен, аборигенов Австралии, эскимосов, жителей Океании практически отсутствуют резусотрицательные лица; их количество не превышает долей процента (Hirszfild, 1960).

Чтобы определить относительное количество несовместимых беременностей, необходимо знать не только количество резусположительных людей, но и количество гомозиготов и гетерозиготов среди них. Если пренебречь незначительным влиянием большей смертности резусположительных новорожденных и некоторой вероятностью добровольного ограничения количества детей разногрупповыми родителями, число несовместимых беременностей можно рассчитать на основании следующих соображений.

Обозначим через  $p$  долю среди всего населения резусотрицательных людей, которые всегда являются гомозиготами вследствие рецессивности соответствующих генов. Относительное количество этих генов равно, очевидно,  $\sqrt{p}$ , поскольку гомозигот может произойти только при сочетании двух одинаковых генов, а вероятность такого сочетания равна произведению вероятностей каждого из них ( $\sqrt{p} \times \sqrt{p} = p$ ). Относительное же количество резусположительных генов будет равно  $1 - \sqrt{p}$ , а количество гомозиготов  $(1 - \sqrt{p})^2$ . Доля же гетерозиготов, рождающихся от сочетания резусположительных и резусотрицательных людей, равна  $2\sqrt{p}(1 - \sqrt{p}) = 2(\sqrt{p} - p)$ .

Так как несовместимая беременность резусотрицательных матерей всегда имеет место при резусположительном отце-гомозиготе и в половине случаев при отце-гетерозиготе, ожидаемое относительное количество таких беременностей определится как

$$p \left[ \frac{2\sqrt{p}(1 - \sqrt{p})}{2} + (1 - \sqrt{p})^2 \right] = p(1 - \sqrt{p}),$$

а относительное количество совместимых беременностей

$$p \times \frac{2\sqrt{p}(1 - \sqrt{p})}{2} = p\sqrt{p}(1 - \sqrt{p}).$$

Если, например, доля резусотрицательных людей равна 15%, т. е. 0,15, то относительное количество резусположительных гомозиготов составит

$(1 - \sqrt{0,15})^2 = 0,375$ , или 37,5%, а гетерозиготов  $2(\sqrt{0,15} - 0,15) = 0,475$ , или 47,5%. Относительное же количество несовместимых беременностей будет равно  $0,15(1 - \sqrt{0,15}) = 0,0935$ , т. е. 9,35%. Наконец, количество случаев рождения резусотрицательных детей от резусотрицательных матерей и резусположительных гетерозиготов определится в  $0,15(\sqrt{0,15} - 0,15) = 0,036$ , т. е. 3,6%.

Исследования Т. Г. Соловьевой и других авторов показали, что в СССР доля резусотрицательных людей составляет в среднем 13%. При этом относительное количество ожидаемых несовместимых беременностей равно  $0,13(1 - \sqrt{0,13}) \times 100 = 8,3\%$ . В Москве, по данным М. А. Умновой и Р. М. Уринсон, резусотрицательные люди составляют 16%, чему соответствует  $0,16(1 - 0,16) = 9,6\%$  несовместимых беременностей.

Несмотря на относительно большую долю разногрупповых беременностей, количество случаев заболевания новорожденных гемолитической болезнью по резус-фактору невелико. По данным В. В. Таболина, оно равно 0,41%, Vaughan — 0,5%, Voogman и соавт. — 0,5—0,6%, т. е. в 10—20 раз меньше, чем разногрупповых беременностей. Л. В. Тимошенко и соавт. (1968) указывают, что частота заболеваний составляет 10—13% от числа разногрупповых беременностей. Однако необходимо учесть, что при резус-несовместимости имеется довольно значительное количество самопроизвольных аборт. Е. Ч. Новикова считает, что гемолитическая болезнь новорожденных дает 2—5% внутриутробной заболеваемости и смертности. С другой стороны, вполне вероятно, что разногрупповые родители ограничивают количество своих детей одним или двумя.

Тем не менее следует признать, что далеко не всегда несовместимые беременности приводят к гемолитической болезни плода или новорожденного. Это может быть объяснено различными причинами. По-видимому, не все резусотрицательные люди способны вырабатывать антитела в ответ на введение соответствующего антигена. Иногда не приводят к появлению антител даже прямые трансфузии резусположительной крови резусотрицательным людям (Wiener). Возможно, что резусотрицательные лица, один или оба родителя которых являются гетерозиготами, не вырабатывают изоантител по отношению к этому антигену, наподобие отсутствия изоантител у людей группы АВ. Это подтверждается данными Р. А. Авдеевой о том, что дети резусотрицательных матерей, бабушки которых были резусположительными, заболевают гемолитической болезнью только в случаях, когда их матерям когда-либо переливали резусположительную кровь. Р. А. Авдеева полагает, что эти матери находятся в состоянии иммунологической толерантности, которое может быть, однако, нарушено путем искусственного вмешательства — переливанием резусположительной крови.

Поскольку среди резусотрицательных людей доля гомозиготов равна отношению количества этих людей ко всему населению, указанное обстоятельство может объяснить снижение количества случаев гемолитической болезни в несколько раз. Известное значение имеет и то, что эритроциты детей, отцы которых являются гетерозиготами обладают, по-видимому, менее выраженными антигенными свойствами, чем детей отцов-гомозиготов. Как указывает Dausset, отцы заболевших детей являются гомозиготами по гену D в 4 раза чаще, чем это следовало бы ожидать по теоретическим подсчетам, основанным на соотношении гетерозиготов и гомозиготов по резус-фактору в данной стране.

Другой причиной намного меньшего количества случаев гемолитической анемии новорожденных по отношению к количеству несовместимых беременностей является редкость этого заболевания у первенцев — первая разногрупповая беременность большей частью недостаточна для иммунизации матери. Доля случаев болезни среди первых детей составляет всего лишь 8%, в то время как количество их среди всех рожденных детей равно приблизительно 25—30%. Наконец, как справедливо указывает Л. С. Волкова и другие авторы, большую роль в развитии резус-конфликта может играть проницаемость плаценты и изменение ее на различных этапах эмбрионального существования.

Механизмы развития гемолитической болезни новорожденных вследствие резус-несовместимости можно представить следующим образом. При беременности резусотрицательной матери резусположительным ребенком эритроциты плода, проникая через плацентарный барьер в кровообращение матери, вызывают образование у нее резус-антител. Часть этих антител переходит через плаценту в кровь плода, сохраняется в ней и после родов, что приводит к усиленному разрушению эритроцитов как у плода, так и у ребенка. Таким образом, патогенез гемолитической болезни новорожденных заключается в образовании в организме матери изоантител, направленных против эритроцитов ребенка, а основное ее проявление вследствие резкого усиления гемолиза. Наряду с анемией повышенный гемолиз приводит к билирубинемии, так как ферментативно незрелая печень ребенка не в состоянии вывести из организма большое количество продуктов распада эритроцитов. Интоксикация непрямым билирубином и реакция организма на проникшие в него антитела могут вызвать повреждения печеночных клеток и особенно ганглиевых клеток базальных ядер продолговатого мозга и даже коры головного мозга, т. е. привести к тяжелым явлениям так называемой ядерной желтухи.

Как уже было отмечено, если мать не была сенсibilизирована ранее, гемолитическая болезнь редко встречается у первого ребенка. Только у 2—3-го ребенка вследствие сенсibilизации предыдущими беременностями развиваются явные симптомы гемолитической болезни. Если же мать подвергалась ранее, хотя бы даже в детстве, трансфузиям или инъекциям резусположительной крови, тяжелая гемолитическая болезнь может возникнуть у первого же ребенка. Однако в некоторых случаях и без произведенных прежде трансфузий уже при первой беременности возникает серьезный резус-конфликт; это может быть вызвано особой реактивностью организма матери и способностью его к быстрой иммунизации под воздействием антитела. Д. Боев и И. Иванова считают, что изоиммунизация по резус-фактору особенно часто наступает тогда, когда мать и ребенок имеют одинаковые группы крови по АВ0-системе.

Из трех видов антител — полных, неполных и скрытых — основное значение в патогенезе гемолитической болезни новорожденных имеют неполные антитела, не агглютинирующие непосредственно, а лишь блокирующие, т. е. сенсibilизирующие эритроциты. Благодаря своим малым размерам они легче проходят через плацентарный барьер в кровь плода. Однако, как недавно показала М. А. Умнова (1967), в некоторых редких случаях основное значение при гемолитической болезни новорожденных могут иметь полные антитела. Поэтому она рекомендует в случаях резус-несовместимости крови матери и ребенка проводить наряду с тестом Кумбса, выявляющим неполные антитела, исследование полных антител методом солевой агглютинации.



Возникновение у матери во время беременности агглютининов, выявляемых *in vitro*, служит важным признаком угрожающей ребенку опасности, хотя не всегда высокий титр агглютининов влечет за собой тяжелое течение гемолитической болезни (Д. Е. Киселев и Т. Г. Соловьева, 1952); в то же время даже в случаях, при которых не удается установить наличие антител у матери, возможно развитие этой болезни у ребенка (Б. Ф. Шаган, 1966; Н. Г. Дробышева, 1968). Существенное прогностическое значение имеет время возникновения антител в крови матери. Если они появляются лишь за 10—14 дней до родов, можно рассчитывать на легкое или даже субклиническое течение болезни у ребенка. Ранее же появление агглютининов — за 20—26 недель до родов — вызывает тяжелые формы заболевания, аборт и мертворождения. Столь ранняя иммунизация матери вполне возможна, так как, по данным В. А. Струкова (1958), резус-фактор в крови плода человека начинает определяться уже с 3-го месяца внутриутробного развития, совпадая по времени с началом кроветворения в печени.

**Клинические формы.** Гемолитическая болезнь новорожденных встречается в трех формах: 1) с общей водянкой (*hydrops foetus universalis*); 2) с выраженной анемией и желтухой (*icterus gravis neonatorum*); 3) с умеренной анемией и без выраженной желтухи (*anaemia neonatorum*).

Гемолитическая болезнь новорожденных с общей водянкой сравнительно редкая, но наиболее тяжелая из этих трех форм: она, как правило, приводит к внутриутробной смерти и мацерации плода. Часто наступают преждевременные роды. Родившиеся живыми дети погибают в первые часы или даже минуты после рождения. Изредка они живут 1—2 дня.

Наиболее характерным является массивный инфильтрирующий отек всех покровов и полостей — плевральной, перикардальной, брюшной. Эти отеки являются результатом поражения капилляров, гипопроотеинемии и недостаточности кровообращения. Плацента также инфильтрирована. Иногда отмечаются кровоподтеки и петехии. Кожные покровы отечны, бледны, иногда с желтоватым оттенком или цианотичны. Селезенка и печень сильно увеличены. Резко выражена анемия: количество эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> равно 1 000 000—1 500 000, гемоглобин 3 г% и ниже, увеличено количество лейкоцитов, появляются молодые формы нейтрофилов, а также миелобласты и миелоциты. Анемия нормохромная — цветной показатель близок к единице. Отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия. В периферической крови много эритробластов — несколько сот на 100 лейкоцитов, что в свое время послужило основанием для распространенного ранее наименования рассматриваемого заболевания «эритробластоз плода». Количество ретикулоцитов значительно выше нормы, оно достигает 150 и более на 1000 эритроцитов. Увеличено также количество билирубина в периферической крови.

Патологоанатомическое исследование выявляет многочисленные очаги экстрамедуллярного кроветворения не только в селезенке и печени, но и в зубной железе, почках, надпочечниках, лимфатических узлах (Б. Ф. Шаган, 1966). Наблюдается большое скопление гликогена в печени, почках, скелетных мышцах и в сердечной мышце; увеличено число островков Лангерганса в поджелудочной железе (Д. Боев и И. Иванова, 1963). Отмечается резкая анемия и общий отек всех органов.

В противоположность рассмотренной форме гемолитической болезни новорожденных самым легким ее видом является гемолитическая болезнь с умеренной анемией и без выраженной желтухи. Ребенок рождается с нормальным уровнем эритроцитов, но постепенно у него развивается

анемия вследствие усиленного разрушения эритроцитов, наиболее выраженная к концу первой недели или на второй неделе жизни. Уровень гемоглобина падает до 8—10 г%, а количество эритроцитов до 2 000 000 на 1 мм<sup>3</sup>. К этому же времени появляется бледность, которая вуалируется иногда умеренной желтухой. В периферической крови встречаются эритробласты: 25—35 на 100 лейкоцитов. Количество ретикулоцитов повышено, достигая иногда 300<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. Билирубин повышен незначительно.

Поскольку анемия исчезает без опасных последствий, специального лечения чаще всего не требуется. В некоторых случаях для ускорения восстановления уровня гемоглобина целесообразны переливания небольших доз крови. Иногда требуется несколько более длительное лечение.

Основной интерес для клиники представляет гемолитическая болезнь новорожденных с выраженной анемией и желтухой. Это — наиболее часто встречающаяся форма, в большинстве случаев очень тяжелая, но в значительной мере поддающаяся лечению современными методами.

Как и при других видах гемолитической болезни новорожденных, главную роль в развитии этой формы заболевания играет усиленное разрушение сенсibilизированных материнскими антителами эритроцитов в ретикуло-эндотелиальной системе. В ответ на повышенный гемолиз резко увеличивается костномозговой эритропоэз и возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения. Отражением интенсивного эритропоэза является увеличение числа ретикулоцитов в периферической крови и появление в ней большого количества эритробластов от 50 000 и даже до 400 000 на 1 мм<sup>3</sup> крови (рис. 30). Количество эритроцитов и гемоглобина бывает различным в зависимости от интенсивности гемолиза и компенсаторной способности эритропоэтической системы. Анемия развивается обычно не сразу после рождения, и чаще всего уровень гемоглобина не падает до значений, угрожающих жизни ребенка. Это может быть объяснено малым количеством макрофагов и их низкой фагоцитарной активностью в первые дни жизни ребенка. Тем не менее встречаются случаи рождения ребенка с тяжелой анемией, приводящей к сердечной недостаточности и легочной одышке.

Даже при не очень тяжелой анемии здоровью и жизни ребенка угрожает серьезная опасность, связанная с развитием билирубинемии. Разрушение большого количества эритроцитов вызывает выделение значительных масс билирубина — по 35 мг на каждый грамм гемоглобина. В то же время билирубино-экскреторная способность печени новорожденного ничтожно мала из-за недостаточного развития ее ферментных систем. Печень не вырабатывает ферменты дегидрогеназу и глюкуронил-трансферазу, необходимые для соединения образующегося при распаде эритроцитов непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой, т. е. не переводит его в водорастворимую форму — прямой билирубин, выводимый в норме желчными путями в пищеварительный тракт. Поэтому происходит накопление нерастворимого непрямого билирубина в крови, где он абсорбируется альбуминами плазмы. После насыщения альбуминов, происходящего тем раньше, чем меньше их содержание в плазме, непрямого билирубин диффундирует во внесосудистое пространство, где он связывается с альбуминами тканей. Особенно велики отложения его в тканях мозга, печени и надпочечников из-за растворимости в липидах, которыми богаты эти ткани. Непрямой билирубин оказывает токсическое влияние на ткани, понижая в них окислительные процессы. Экспериментальные исследования на молодых кроликах, проведенные В. А. Таболиным (1964), показали снижение поглощения кислорода под влиянием непрямого билиру-

бина на 33—35% тканью мозга, от 25 до 65% тканью надпочечников и на 30% тканью печени.

В результате токсического влияния на ганглиозные нервные клетки мозга непрямого билирубина, вызывающего в них нарушения обмена веществ, а возможно, также под воздействием реакции антиген — антигено возникает самое грозное осложнение гемолитической болезни новорожденных — тяжелое поражение головного мозга, ядерная желтуха. Это поражение мозга приводит к смерти ребенка в первые дни его жизни, либо же вызывает необратимые дегенеративные изменения мозга. Однако ранние стадии ядерной желтухи в большинстве случаев обратимы, если быстро приняты меры к уменьшению содержания билирубина в мозговой ткани.

Патогенез ядерной желтухи подтверждается детальными патолого-анатомическими исследованиями, проведенными В. А. Таболиным (1964). Он установил, что у детей, умерших от гемолитической болезни в форме тяжелой желтухи в первые 6 дней после рождения, интенсивно окрашиваются в желтый цвет не только кожа и слизистые оболочки, но и ряд органов, а также мягкая и твердая мозговые оболочки и подкорковые отделы мозга. Нередко обнаруживаются мелкоочечные геморрагии мягких мозговых оболочек, вещества мозга, стенок боковых желудочков. Микроскопически выявлены острые повреждения ганглиозных клеток, хотя встречаются и клетки без подобных повреждений. Им отмечалось также значительное расширение сосудов за счет стаза; повышение проницаемости сосудистой стенки сопровождалось периваскулярным отеком. Изменения острого характера обнаруживались также в печени и надпочечниках.

В отношении детей, умерших от гемолитической болезни позднее, в возрасте от 8 дней до 1 месяца, В. А. Таболий подчеркивает отсутствие острых нарушений ганглиозных нервных клеток и наличие в них необратимых дистрофических изменений в виде пикноза и карิโอцитолитоза. Наконец, у детей, погибших от гемолитической болезни с тяжелой желтухой в возрасте от 2 месяцев до 1 года 11 месяцев в результате присоединившихся заболеваний, им отмечено выраженное обеднение мозга ганглиозными нервными клетками. Все эти данные подтверждают интоксикацию организма непрямым билирубином в острый период заболевания.

Необходимо подчеркнуть, что повреждения мозга не зависят от причин билирубинемии. Хотя чаще всего эти повреждения встречаются при гемолитической болезни новорожденных, они могут возникнуть и при других гемолитических анемиях, например при наследственном сфероцитозе, если он проявляется уже в первые дни жизни ребенка, при еще не созревшей печени. Особенно это относится к недоношенным детям, у которых неспособность печени к трансформации непрямого билирубина продолжается до 7-го дня жизни и даже позднее, в то время как у здоровых доношенных детей эта способность появляется уже на 4—5-й день. Такие же явления могут иметь место при врожденном дефиците ферментов, необходимых для превращения свободного непрямого билирубина в прямой, при патологических процессах, приводящих к задержке включения ферментативных функций печени. В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович (1967), Smith (1960) и другие авторы указывают также на возможность возникновения ядерной желтухи под влиянием некоторых лекарственных веществ, повреждающих эритроциты, нарушающих функции печени или барьерную функцию сосудов, затрудняющую проникновение непрямого билирубина в ткани. К подобным веществам

относятся растворимые в воде препараты витамина К при введении его в больших дозах. Allison (1955) указывает на опасность возникновения ядерной желтухи в случаях применения сульфаниламидов при высоком уровне билирубина в крови.

Иногда ребенок, страдающий гемолитической болезнью, рождается без желтухи, что связано с удалением плацентой избыточного билирубина и других гемовых пигментов в *материнскую циркуляцию*. Однако вскоре после рождения билирубин плазмы нарастает и желтуха проявляется обычно уже в первые 24 часа жизни, а в тяжелых случаях — даже еще раньше. Желтуха быстро усиливается, кожа становится желто-зеленой или желто-коричневой, отмечается желтое окрашивание слизистых оболочек и склер, ярко-желтый цвет мочи, иногда с зеленоватым оттенком. Кал имеет нормальный или темно-желтый цвет. В крови нарастает содержание непрямого билирубина, достигающее 20—30 мг% и более. Увеличиваются размеры печени и селезенки. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное, но в некоторых случаях наблюдаются признаки геморрагического диатеза, ухудшающие прогноз заболевания.

При гемолитической болезни новорожденных возникают значительные повреждения печени. В тяжелых случаях снижается протромбинообразовательная функция печени, что является одной из причин геморрагических явлений. Из-за перегрузки печени продуктами распада эритроцитов может развиваться механическая желтуха, характеризующаяся увеличением количества прямого билирубина. При этом наблюдается обесцвечивание кала, связанное с нарушением проходимости желчи. Интоксикация непрямым билирубином приводит также к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, надпочечников и других органов.

Состояние детей тяжелое: они апатичны, плохо сосут, беспокойны. Ритмы сердца и дыхания учащены, тоны сердца глухие. Наблюдаются мозговые явления и судороги. В тяжелых случаях повышается температура до 38°, уже с 1—2-го дня жизни РОЭ несколько ускорена.

При отсутствии надлежащего энергичного лечения наступает дальнейшее ухудшение состояния ребенка. Усиливается анемия и билирубинемия, нарастает желтуха, развиваются явления обезвоживания. На 2—5-й день у доношенных детей и 6—8-й день у недоношенных появляются симптомы ядерной желтухи. К этим симптомам относятся в первую очередь запрокидывание головы назад, после которого наступает опистотонус, тремор конечностей, подергивание глазных яблок, судороги, писк и сильный крик. Исчезает рефлекс Моро, подавляются функции центральной нервной системы. Как указывают В. Лавкович и И. Кржемишнска-Лавкович (1967), большое значение имеет неполный рефлекс Моро, т. е. разбрасывание ножек без хватательного рефлекса, который является первым признаком отложения непрямого билирубина в нервной ткани. Выраженность патологических признаков зависит от степени повреждений ядер основания мозга и индивидуальных особенностей больных детей.

В большинстве случаев в период развития всех этих явлений, обычно на 3—4-й день, у нелеченых детей наступает смерть при полном их истощении. В некоторых менее тяжелых случаях ребенок переносит поражение нервной системы и через 5—10 суток количество билирубина снижается и желтуха идет на убыль. Однако у выживших детей почти всегда остаются глубокие поражения нервной системы — отмечаются умственная и физическая отсталость, атетоз (С. Я. Хотина, 1958), спастические параличи и парезы, медленное и неправильное развитие двигательных функций, поражения слуха, психическая неуравновешенность.

Некоторые дети гибнут от осложнений ядерной желтухи в первый же год жизни. Ранним симптомом повреждений нервной системы является так называемый феномен заходящего солнца, т. е. движение глазных яблок вниз с покрытием роговой оболочки нижним веком при смене положения ребенка. Проведенные В. А. Таболиным (1964) электроэнцефалографические исследования детей, перенесших тяжелую гемолитическую болезнь, показали, что при этом заболевании повреждаются не только подкорковые отделы, но и кора головного мозга.

Наряду с неврологическими осложнениями существует опасность поздней анемии на 4—8-й неделе жизни после перенесенной гемолитической болезни новорожденных, когда в клинической картине перестает доминировать билирубинемия. Гемоглобин может упасть до 7—9 г%. Поэтому до 2-месячного возраста необходимо наблюдать за уровнем гемоглобина, принимая соответствующие меры при чрезмерном падении его.

Тяжелый прогноз гемолитической болезни новорожденных с выраженной анемией и желтухой относится к нелеченым или недостаточно энергично леченым детям; в настоящее время прогноз значительно улучшился благодаря применению обменного переливания крови, позволяющего спасти большинство детей, страдающих этим заболеванием.

**Диагноз.** В связи с чрезвычайно серьезным прогнозом гемолитической болезни новорожденных и эффективностью современных методов ее лечения при своевременном их использовании, исключительно большое значение приобретает самый ранний ее диагноз. Несвоевременный диагноз нередко являлся причиной гибели ребенка (Г. В. Полякова, 1958). Возможность заболевания гемолитической болезнью должна быть установлена еще до рождения ребенка с целью своевременной подготовки обменного переливания крови в случае острой его необходимости. Поэтому у всех беременных должно проводиться тщательное исследование группы крови. В случае резусотрицательной матери должна быть исследована также кровь отца и, если она окажется резусположительной, особенно если обнаружится его гомозиготность, имеются самые серьезные основания ожидать возникновения гемолитической болезни новорожденных у будущего ребенка. Чрезвычайно важное значение для предродового диагноза имеют анамнестические данные. Самопроизвольные аборт, случаи мертворождения, смерть предыдущих детей в первые дни жизни при резкой желтухе указывают на большую вероятность гемолитической болезни новорожденных у следующего ребенка.

При резусотрицательной матери и резусположительном отце необходимо исследовать кровь матери во время беременности, особенно в последние недели, на резус-антитела. Наличие их увеличивает вероятность заболевания ребенка, но не делает его достоверным, так как агглютинины могут находиться в крови матери вследствие предыдущих беременностей или даже отдаленных трансфузий резусположительной крови. Полезно определять и титр антител, несмотря на отсутствие полного соответствия между этим титром и тяжестью заболевания ребенка. В то же время отсутствие резус-антител в крови матери еще не является гарантией рождения здорового ребенка, так как эти антитела могут быть фиксированы клетками ретикуло-эндотелиальной системы (Б. Ф. Шаган, 1966).

После рождения ребенка от резусотрицательной матери, особенно при наличии хотя бы малейших клинических признаков гемолитической болезни новорожденных, должен быть в первую очередь поставлен прямой тест Кумбса. Положительные его результаты указывают на гемолитическую болезнь новорожденных на почве резус-несовместимости. Лишь

в очень редких случаях при этой болезни отмечаются отрицательные результаты прямой пробы Кумбса. Для постановки диагноза имеет значение также исследование периферической крови новорожденного. Низкие значения уровня гемоглобина, меньшие 12—14 г% в крови из пупочного канатика, дают указания на гемолитическую анемию, особенно если происходит дальнейшее быстрое понижение количества гемоглобина. Показателем наличия гемолитической болезни является также высокий уровень билирубина: количество его в крови из пупочного канатика, превышающее 4 мг%, может служить признаком развития этой болезни.

В отношении дифференциальной диагностики необходимо в первую очередь иметь в виду физиологическую желтуху. Отличие ее от гемолитической болезни новорожденных заключается главным образом в отрицательной прямой пробе Кумбса, как правило, удовлетворительном состоянии ребенка, нормальных селезенке и печени, более позднем появлении желтухи, отсутствии анемии и признаков усиленного эритропоэза, нормальном цвете мочи. Лишь в очень тяжелых случаях физиологической желтухи возникают явления со стороны центральной нервной системы и развивается ядерная желтуха.

Некоторые из этих же показателей позволяют дифференцировать гемолитическую болезнь новорожденных от других заболеваний, вызывающих желтуху и дающих сходную клиническую симптоматику: токсоплазмоза, цитомегалии, атрезии желчных путей, сепсиса, врожденных сифилиса и малярии. К тому же каждой из этих болезней свойственны многие специфические симптомы, отсутствующие при гемолитической болезни новорожденных.

**Лечение.** Основное значение имеет проблема лечения гемолитической болезни новорожденных - с выраженной анемией и желтухой (*icterus gravis neonatorum*), так как лечение при форме с общей водянкой безнадёжно, а легкая форма с умеренной анемией и без выраженной желтухи может потребовать лишь обычного антианемического лечения.

Из рассмотрения патогенеза гемолитической болезни новорожденных следует, что лечение ее должно заключаться в поддержании совместимого с жизнью уровня гемоглобина в течение периода существования изоантител в крови ребенка и выведения из организма избытка непрямого билирубина. Должно быть обращено внимание на повышение функциональной способности печени и улучшение общего состояния ребенка.

Для предотвращения чрезмерного снижения уровня гемоглобина применяются систематические трансфузии крови. В случаях же тяжелой билирубинемии единственным способом спасения ребенка и предотвращения в дальнейшем неврологических осложнений является обменное переливание крови, впервые примененное Wallerstein в 1946 г. и в первый раз использованное в СССР в 1951 г. Б. Ф. Шаганом совместно с сотрудниками Ленинградского института переливания крови.

Обменное переливание крови, т. е. изъятие по возможности большей части крови ребенка и замена ее донорской кровью, имеет следующие цели. Прежде всего оно позволяет заменить сенсibilизированные эритроциты несенсibilизированными донорскими эритроцитами, не подвергающимися усиленному разрушению материнскими антителами. Благодаря уменьшению интенсивности гемолиза сокращается количество продуктов распада эритроцитов, в том числе и непрямого билирубина. Далее в крови ребенка повышается уровень гемоглобина, который сразу после обменного переливания приближается к уровню гемоглобина в крови донора; одновременно оказывается возможным при

соответствующем соотношении количеств взятой и перелитой крови регулировать объем крови ребенка.

Наиболее важной задачей обменного переливания в экстренных случаях приближающейся или начавшейся ядерной желтухи является выведение из организма излишнего билирубина. Эту задачу удастся решить только частично, так как выводится лишь билирубин крови, а большая доля его, находящаяся в тканях, остается в организме. Тем не менее удаление большого количества билирубина из крови оказывает благотворное влияние и резко снижает смертность, так как значительная часть билирубина возвращается из тканей в кровяное русло, соединяясь со свободным альбумином донорской крови; благодаря этому снижается количество особенно опасного тканевого билирубина. Точно так же не полностью решается задача выведения из организма находящихся в нем материнских антител, поскольку удаляются только антитела, содержащиеся в крови, но остаются антитела, находящиеся вне сосудов. Все же количество антител уменьшается, что способствует скорейшему прекращению их вредного воздействия на эритроциты.

Несмотря на бесспорную эффективность обменного переливания крови следует предостеречь от злоупотребления им и рекомендовать его применение лишь в случаях действительной необходимости, так как оно представляет известную опасность для ребенка. Wheeler и Ambuel (1957) пишут даже, что ни одна операция, кроме нейрохирургических, не дает такой смертности, как обменное переливание. Однако это мнение, по-видимому, чрезмерно пессимистично, так как многие опасности, заключающиеся в инфекциях, понижении уровня ионизированного кальция в крови ребенка, гиперкалиемии, травмировании и т. п., могут быть предотвращены правильным и тщательным проведением всей процедуры переливания крови. Тем не менее, если имеются основания полагать, что ферментативная способность печени может проявиться достаточно рано для своевременного удаления продуктов распада эритроцитов и при не очень интенсивном гемолизе не следует подвергать ребенка опасности посттрансфузионных осложнений.

Положительная проба Кумбса и диагноз гемолитической болезни новорожденных еще не являются достаточными основаниями для обменного переливания крови. Однако в случае реальной опасности развития ядерной желтухи целесообразно производить обменное переливание как можно скорее после рождения, так как оно, заменяя эритроциты ребенка несенсибилизированными донорскими, предотвращает быстрый гемолиз и выделение больших количеств билирубина. Более позднее переливание позволяет лишь изъять часть билирубина, уже образовавшегося вследствие повышенного распада эритроцитов.

Показаниями к обменному переливанию крови являются тяжелая анемия и вызванная ею сердечная недостаточность и значительная билирубинемия. Wheeler, Ambuel и другие авторы рекомендуют обменное переливание крови при содержании билирубина выше 4 мг% в пуповинной крови, выше 7 мг% — через 6 часов после рождения, 10 мг% — через 12 часов и 20 мг% в любое время, а также при уровне гемоглобина ниже 11 г% у доношенных и 14 г% у недоношенных детей. Большое значение имеет скорость нарастания количества билирубина: увеличение его на 1 мг% в час по мнению В. Лавковича и И. Кржеминьска-Лавкович (1967), может служить прямым показанием к обменному переливанию крови. Естественно, что необходимость его проведения усиливается также при тяжелых клинических симптомах: сильно увеличенных селе-

зенке и печени, бледности, одышке, резком ретикулоцитозе и эритробластозе и т. п. Высокие титры антител у матери, предыдущие случаи гемолитической болезни новорожденных у ее детей, случаи недоношенности не могут служить непосредственными показателями к обменному переливанию, а являются только предостерегающими признаками.

После обменного переливания уровень билирубина в крови сразу же резко уменьшается, но затем снова повышается и через 8—12 часов вновь почти достигает предтрансфузионного уровня вследствие перехода его из тканей в кровь с соответствующим уменьшением содержания в тканях. Ребенок находится в опасности до тех пор, пока количество билирубина не начнет уменьшаться благодаря включению ферментативной функции печени. Это происходит обычно на 4-й день у доношенных и на 5—6-й день у недоношенных детей. После этого уже не требуются повторные обменные переливания. Если же уровень билирубина продолжает расти и достигает 20 мг %, приходится ставить вопрос о повторном обменном переливании. Однако если это происходит уже настолько поздно, что можно ожидать начала понижения количества билирубина, а нарастание его происходит очень медленно, допустимо отложить на некоторое время проведение трансфузии. Отсюда вытекает настоятельная необходимость тщательного клинического наблюдения за больным ребенком и проведения систематического контроля за уровнем билирубина, который целесообразно проводить каждые 3—6 часов до первого обменного переливания и через 6—12 часов после него.

Для трансфузии у детей, страдающих гемолитической болезнью новорожденных, используется только резусотрицательная кровь, во избежание быстрого ее разрушения под влиянием сенсибилизации материнскими антителами. Кровь должна быть одноименной группы по системе АВ0 или группы 0. Полезно проверять совместимость крови при помощи непрямого теста Кумбса для исключения конфликта по какому-либо из редких групповых факторов. Переливаемая кровь должна быть по возможности свежей, цитратной и только в крайнем случае консервированной, со сроком хранения не более 2—4 дней. Переливание крови большой дозой может привести к гиперкалиемии и другим изменениям электролитов, которые способны вызвать у ребенка судороги или состояния тетанической сверхчувствительности. Кроме того, продолжительность жизни эритроцитов длительно консервированной крови ниже, чем свежей, что особенно нежелательно при гемолитической болезни новорожденных, при которой основную опасность представляет увеличение количества продуктов распада эритроцитов. Г. П. Полякова и Е. М. Тыминская рекомендуют удалять часть плазмы из донорской крови для увеличения содержания эритроцитов в единице ее объема.

Во избежание резкого увеличения или падения давления в кровеносной системе и перегрузки правого сердца стремятся не вызывать значительных изменений объема крови у ребенка. Для этого обменное переливание производят постепенно, удаляя и вводя кровь небольшими порциями по 10—20 мл; сначала выводят это количество крови из организма ребенка, а затем замещают его таким же количеством донорской крови. При такой последовательности обменного переливания приходится выпускать не только кровь больного ребенка, но и часть донорской крови, вследствие чего не представляется возможным изъять полностью все эритроциты ребенка.

Для выявления количественных соотношений при подобной системе обменного переливания крови обозначим отношение общего объема крови



ребенка к объему одной порции удаляемой и вводимой крови через  $m$ . Если, например, объем крови ребенка равен 300 мл, а единичная доза крови составляет 10 мл, то  $m = 300 : 10 = 30$ . После первого цикла переливания крови доля собственной крови ребенка уменьшается, очевидно, на  $\frac{1}{m}$ -ую часть и будет равна  $(1 - \frac{1}{m})$ . После второго цикла переливания, когда опять будет заменена  $1/m$ -ая часть оставшейся крови ребенка, доля ее снизится до  $(1 - 1/m)^2$ , а после третьего цикла до  $(1 - 1/m)^3$  и т. д. При кратности переливания, т. е. отношении общего количества переливаемой крови к объему крови ребенка, равной  $x$ , потребуется, очевидно, всего  $\log_x$  циклов переливания и доля сохранившейся в организме ребенка его собственной крови будет равна  $(1 - 1/m)^{mx}$ .

Если новорожденному с объемом крови 300 мл производить обменное переливание дробными порциями по 10 мл, т. е. при  $m = 30$ , доля собственной крови ребенка после переливания количества крови, в  $x$  раз превышающего объем его крови, будет равна  $(1 - 1/30)^{30x}$ , или  $0,36^x$ , а доля донорской крови  $1 - 0,36^x$ . Так, например, при объеме перелитой крови, равном объему крови ребенка, будет замещено лишь 64% его крови, при двойном объеме 87%, при тройном — 95%. При переливании 400 мл крови ребенку с объемом ее 300 мл, т. е. при  $x = 4/3$ , будет замещено  $(1 - 0,36^{4/3}) \times 100 = 75\%$  всей крови.

Обычно вливается и выпускается одинаковое количество крови. Т. Г. Соловьева и Б. Л. Черномордик (1958), Б. Ф. Шаган, Д. Боев и И. Иванова (1963) рекомендуют в конце обменного переливания вводить на 20—80 мл больше крови, чем объем удаленной крови. Однако это допустимо только при наличии выраженной анемии и при отсутствии нередко встречающейся гиперволемии, требующей удаления некоторого количества крови. Если давление крови, измеренное высотой столбика крови от поверхности кожи в вертикально поставленном пупочном катетере, превышает 7—8 см, следует удалить больше крови, чем вводимое ее количество. В таких случаях целесообразно иногда, независимо от обменного переливания и даже не дожидаясь его, выпустить 10—20% крови ребенка, что может привести к улучшению его состояния.

Наиболее удобным и наименее травмирующим ребенка является «пуповинный» метод обменного переливания крови. При этом способе как вливание, так и удаление крови производятся при помощи шприцев через специальный полиэтиленовый катетер, вводимый в вены пупочного канатика или в пупочную вену. Однако «пуповинный» метод осуществим лишь в первые сутки после рождения, пока пупочная вена еще проходима. Более позднее переливание приходится производить, разрезая кожу для обнажения вен конечностей или головы, через которые вводят кровь, и для обнажения артерий (лучевой, локтевой, плечевой), через которые кровь выпускают. Позднее обменное переливание является более сложным и травмирующим, не говоря уже о его меньшей эффективности.

Обменное переливание необходимо производить при соблюдении всех правил асептики. Кровь следует переливать весьма медленно, не быстрее чем 500 мл в час, как по соображениям безопасности для ребенка, так и для выведения возможно большего количества билирубина. Благодаря быстрому обмену билирубина между тканями и плазмой значительная его часть успевает проникнуть в течение процесса переливания в плазму, откуда он выводится с удаляемой кровью. Во избежание гипокальциемии, которая может привести к тетании, после выведения каждые 100 мл крови необходимо вводить внутривенно 1—2 мл 10% раствора глюконата

кальция. Переливаемую кровь следует подогреть до 37° в водяной бане. Ребенок должен быть защищен от охлаждения. Во время всего процесса обменного переливания крови весьма важно осуществлять непрерывное тщательное наблюдение за состоянием ребенка, давая ему при необходимости увлажненный кислород, следить за сердечными тонами, вводя при надобности средства, усиливающие сердечную деятельность, проверять, не вызывает ли введение кальция брадикардию. Столь же необходимо тщательно следить за техникой трансфузии в целях предотвращения введения сгустков крови, воздушных эмболий, повреждений печени. После трансфузии обязательно введение пенициллина. При правильном проведении обменного переливания оно обычно продолжается около 2 часов.

Для смягчения течения гемолитической болезни новорожденных и обеспечения более раннего обменного переливания крови в случае его необходимости при рождении ребенка, у которого вероятно это заболевание, должны быть проведены следующие мероприятия:

1. Возможно более ранняя перевязка пуповины во избежание поступления материнских антител с кровью из пуповины, объем которой составляет 75—125 мл; это тем более важно, что значительная часть антител поступает в кровь ребенка во время родов.

2. Оставление конца пуповины длиной 6—8 см для облегчения обменного переливания крови.

3. Взятие двух приборок пуповинной крови: одной — для немедленной постановки реакции Кумбса и второй — для определения уровня непрямого билирубина и для перекрестных проб крови с целью определения группы крови.

4. Взятие пробирки крови матери для определения типа антител, направленных против эритроцитов ребенка, и для подбора донорской крови.

Наряду с однократными или многократными обменными переливаниями крови, а также в случаях, когда не производились эти переливания, должна проводиться комплексная терапия, направленная в первую очередь на выведение из организма непрямого билирубина. Для этой цели назначаются большие количества жидкости внутрь, подкожное или внутривенное введение 5% раствора глюкозы, раствора Рингера, переливания сухой плазмы, кровезаменителей.

Л. Г. Денисова, В. А. Таболин и А. А. Фром (1963) изучили эффективность дезинтоксикации посредством введения больным детям плазмы и низкомолекулярного поливинилпирролидона. Ими установлено, что плазма за счет содержащегося в ней альбумина стимулировала переход билирубина из тканей в кровь и тем самым повышала эффективность обменного переливания. По их же данным, внутривенные инъекции поливинилпирролидона в дозах 8—15 мл на 1 кг веса ребенка 1—2 раза в сутки способствуют уменьшению интоксикации и улучшению состояния детей, страдающих гемолитической болезнью новорожденных, и могут иметь самостоятельное значение при легких и среднетяжелых формах этой болезни.

Для лечения гемолитической болезни новорожденных используются также витамины комплекса В, метионин, антианемин, стероидные гормоны и другие препараты, главным образом для улучшения функционального состояния печени и надпочечников. Однако все эти препараты имеют лишь вспомогательное значение.

В отношении вскармливания детей следует лишь остерегаться непосредственного кормления их материнским молоком в первые дни жизни,

хотя возможность передачи антител с молоком окончательно еще не доказана. Поэтому в первые 5—7 дней детям все же рекомендуется давать сцеженное материнское молоко, предварительно прокипяченное либо пастеризованное, или молоко других женщин.

Современные методы лечения гемолитической болезни новорожденных, особенно раннее обменное переливание крови, резко снизили летальность. Если раньше летальность достигала при тяжелой желтушной форме 70—75%, то в настоящее время она снизилась до 3—10%, причем известная часть смертельных исходов падает на неправильно леченных детей. Так, например, указываемая Л. В. Буренковой (1964) смертность в 9%, несмотря на обменное переливание в первые 12 часов жизни, объясняется, по-видимому, как правильно указывает автор, недостаточной кратностью переливаемой крови. Особенно существенным является то обстоятельство, что большинство правильно леченных детей не только остается в живых, но свободно от серьезных поражений нервной системы и развивается нормально, в то время как раньше почти все дети, перенесшие тяжелую гемолитическую болезнь, страдали глубокими неврологическими расстройствами.

**Профилактика.** Наряду со значительными успехами в лечении гемолитической болезни новорожденных основная задача — профилактика этого заболевания — остается до сих пор не решенной. Между тем значение профилактики особенно велико, как в связи с трудностью и сложностью лечения, так и вследствие большого количества самопроизвольных аборт и случаев мертворождений, связанных с несовместимостью крови матери и плода.

Предложенные до настоящего времени способы предотвращения гемолитической болезни новорожденных у детей резусотрицательных матерей и резусположительных отцов оказались неэффективными. Рекомендованная Wiener десенсибилизация беременной матери вакцинами коклюша и тифозными вакцинами не только безрезультатна, но даже усиливает сенсibilизацию. Выдвинутая Р. Попивановым (1956) идея десенсибилизации резусотрицательных беременных введением небольших количеств грушунесовместимой резусотрицательной крови недостаточно апробирована. Малоэффективно также применение во время беременности АКГГ и преднизона с целью подавления иммунологической реактивности будущей матери. Л. Ф. Рожнова (1958) считает полезным использование во время беременности кислорода, глюкозы, витаминов Е и К и других препаратов, которые, по ее мнению, несколько улучшают прогноз, но отнюдь не устраняют возможность гемолитической болезни новорожденного.

Л. В. Тимошенко, М. В. Бондарь и В. Е. Дашкевич (1968) предлагают метод десенсибилизации, заключающийся в назначении с первых недель беременности вдыхания кислорода, внутривенного введения глюкозы, приема внутрь витаминов Е и В<sub>12</sub> и антигистаминных препаратов, внутримышечного введения комполон, а также специальной диеты. В последние годы делаются успешные попытки профилактики резус-конфликта путем инъекции беременным гамма-глобулина анти-Д, с целью быстрого разрушения проникших через плаценту резусположительных эритроцитов плода.

В качестве общей профилактической меры следует избегать переливания любым резусотрицательным женщинам, даже в их раннем детстве, резусположительной крови. Если нет возможности определить у женщины резус-фактор перед срочной трансфузией, ей следует переливать

резусотрицательную кровь. Во всех случаях беременные женщины с резусотрицательной кровью должны находиться под особым наблюдением и помещаться для родов в родильные дома, имеющие все условия для немедленной диагностики и терапии гемолитической болезни новорожденных.

Особенно сложным и ответственным является вопрос о том, следует ли искусственно вызывать преждевременные роды во избежание мертворождения при несовместимости крови матери и плода. Хотя мнение о большей смертности недоношенных детей, чем доношенных, при гемолитической болезни новорожденных должно быть в значительной мере пересмотрено в связи с внедрением обменных трансфузий к назначению кесарева сечения надо подходить с большой осторожностью. Следует, конечно, учитывать и то, что эта операция далеко не безразлична для матери. Во всяком случае беременность нецелесообразно прерывать ранее чем за 10—15 дней до срока нормальных родов. Как справедливо указывает А. И. Петченко (1958), показаниями к применению кесарева сечения у резусотрицательной беременной до срока нормальных родов являются: отягощение акушерского анамнеза предыдущими выкидышами, мертворождениями, гибель детей сразу же после родов при сильной желтухе; угрожающая внутриутробная асфиксия плода, не поддающаяся воздействию кислорода; очень высокий титр антител в крови матери; наличие данных о том, что отец является резусположительным гомозиготом; настойчивое желание беременной женщины иметь ребенка.

### 3. АВ0-ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

**Сущность и патогенез.** Гемолитическая болезнь новорожденных возможна при несовместимости крови матери и ребенка не только по резус-фактору, но и по другим групповым системам крови. Из них наибольшее значение имеет система АВ0, так как случаи гемолитической болезни новорожденных, связанные с другими группами крови, хотя и возможны, но сравнительно редки, по данным Smith (1960), они встречаются не чаще, чем в 1—2% всех случаев гемолитической болезни новорожденных, и протекают легче, чем при резус-несовместимости.

Несмотря на то что АВ0-несовместимость имеет место по крайней мере в половине случаев гемолитической болезни новорожденных, а вероятно, даже значительно чаще, этой форме уделяется намного меньшее внимание, чем несовместимости по резус-фактору. Объясняется это ее более легким течением и меньшим количеством случаев, в которых возникает угроза жизни ребенка.

Как показал Rosenfield (1955), из различных возможных сочетаний групповой принадлежности матери и ребенка к развитию АВ0-гемолитической болезни приводят лишь случаи, когда мать имеет группу 0, а ребенок — группу А или группу В. Однако Dausset (1957) не считает это мнение абсолютно правильным, соглашаясь все же с тем, что в большинстве случаев имеет место такое сочетание. Zuelzer и Cohen (1957) отмечают, что только две матери в 207 обследованных ими случаях АВ0-болезни не принадлежали к группе 0, а имели группу А. Они же считают, что из детей группы А подвержена болезни только подгруппа А<sub>1</sub>. Поскольку у новорожденного невозможно определить подгруппу крови, они рекомендуют определять ее у отца ребенка; если отец принадлежит к подгруппе А<sub>2</sub>, то, по их мнению, диагноз АВ0-болезни маловероятен.

Антитела  $\alpha$  и  $\beta$  обнаруживаются при любой гетероспецифической беременности, причем необязательно связаны с беременностью, а могут возникнуть по разным причинам, в различное время, даже в ранней юности будущей матери. Естественные, а нередко и иммунные антитела  $\alpha$  и  $\beta$  содержатся в крови здоровых людей, так как соответствующие антигены широко распространены в природе — среди животных, растений, микроорганизмов. Поэтому не исключена возможность иммунизации матери самими различными путями: введением лечебных сывороток, приемом медикаментов животного происхождения, даже потреблением пищевых продуктов, не говоря уже о гемотрансфузиях или гетеротерапии. В этом важное отличие АВО-несовместимости, при которой всегда существуют антитела в крови матери, от случаев резус-несовместимости когда для выработки антител требуется предварительная сенсибилизация предыдущей беременностью или трансфузиями крови. Этим объясняется также то обстоятельство, что при АВО-системе в отличие от резус-несовместимости гемолитической болезнью нередко страдают дети от первой беременности. По этой же причине не усиливается титр антител при последующих беременностях и не увеличивается опасность для детей, родившихся после первого ребенка с гемолитической болезнью.

Большинство случаев гетероспецифической беременности при АВО-несовместимости не приводит к гемолитической болезни новорожденных. В то время как приблизительно 20% браков являются несовместимыми по АВО-системе, количество случаев рождения детей с АВО-болезнью равно, по данным В. А. Таболина (1964) лишь 0,4%, т. е. в 50 раз меньше. Smith (1960) считает, что этот процент несколько выше — около 1. Следовательно, наличие антител  $\alpha$  и  $\beta$  в плазме матери еще не является патологическим и не имеет прогностического значения.

До настоящего времени еще не дано полного объяснения редкости АВО-болезни детей при большой частоте несовместимых беременностей. Zuelzer и Cohen (1957) считают, что заболеваемость не связана с титром антител  $\alpha$  и  $\beta$ , но, по-видимому, играет известную роль иммунный или неиммунный характер этих антител. Не вполне ясно также, почему болезнь встречается почти исключительно при группе крови 0 у матерей, хотя высказывается предположение, что антитела  $\alpha$  и  $\beta$ , вырабатываемые при группе крови 0, в несколько раз меньше соответствующих антител групп А и В, что облегчает их проникновение через плаценту.

Следует отметить, что в случаях одновременной АВО- и резус-несовместимости очень редко возникает Rh-гемолитическая болезнь. Резусположительные эритроциты плода разрушаются, вероятно, в этих случаях антителами  $\alpha$  и  $\beta$  сразу же после поступления их в кровообращение матери, не вызывая ее сенсибилизацию.

**Картина крови.** Наиболее характерной особенностью красной крови при АВО-гемолитической болезни новорожденных является сфероцитоз, в то время как в норме у новорожденных отмечается выраженный макроцитоз. Однако через несколько дней сфероцитоз исчезает, что затрудняет диагноз, если он не был поставлен в первые дни после рождения.

Важным показателем болезни является снижение осмотической резистентности эритроцитов в течение первых 3—4 недель жизни ребенка. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина слегка понижены, иногда близки к норме, несмотря на снижение длительности жизни эритроцитов. В ответ на усиление гемолиза повышается эритропоэз, что проявляется в увеличении количества ретикулоцитов, полихроматофилии, несколько

более выраженной, чем у нормального новорожденного, а изредка и в появлении в крови нормобластов.

Весьма важным как с диагностической, так и с прогностической точки зрения является определение количества непрямого билирубина в плазме, которое, как и при резус-несовместимости, обычно значительно повышено. Zuelzer и Cohen (1957) нашли в 220 случаях АВО-гемолитической болезни значения количества непрямого билирубина от 2,8 до 65 мг%. Они указывают, что при анализе результатов измерения уровня билирубина необходимо учитывать быстрое повышение этого уровня по мере развития болезни. Если 10 мг% билирубина в первый день жизни свидетельствуют о тяжелой форме болезни, то такой же уровень на 2—3-й день является признаком более благоприятного течения.

Прямой тест Кумбса, имеющий первостепенное значение для диагноза Rh-гемолитической болезни, не является показательным при АВО-несовместимости. В большинстве случаев результаты этого теста бывают отрицательными, но даже при положительном результате он выражен весьма слабо. Более полезен предложенный Zuelzer (1956) тест для выявления свободных антител в плазме ребенка. Если ребенок, родившийся от матери группы крови 0, имеет группу крови А, то в его плазме отсутствуют антитела  $\alpha$ , но зато содержатся полученные от матери антитела  $\beta$ . Точно так же в плазме ребенка группы крови В имеются антитела  $\alpha$ , но нет антител  $\beta$ . Поэтому если плазма больного ребенка агглютинирует эритроциты взрослых здоровых доноров группы А или В, то тем самым выявляются находящиеся в ней антитела, полученные от матери. Nabermaп (1954) предложил для этой цели другую пробу-элюцию антител, фиксированных на эритроцитах ребенка, путем нагревания при 56° в течение 5 минут и выявления оставшихся в элюате неполных агглютининов  $\alpha$  и  $\beta$  при помощи непрямого теста Кумбса.

Как уже было отмечено, обнаружение в крови матери антител  $\alpha$  и  $\beta$  не является показательным. Плазму матери следует исследовать на содержание резусположительных и резусотрицательных антител, а также антител других факторов крови. Для выявления иммунных антител  $\alpha$  и  $\beta$  в плазме матери могут быть применены тест нейтрализации, который предложил Witebsky (1948) и гемолизинный тест Mollison—Witebsky.

**Клиническая картина.** Большинство случаев АВО-несовместимости протекает субклинически. В случаях же выраженного заболевания первым симптомом является желтуха с легким медным оттенком, появляющаяся уже в первый день жизни. В остальном ребенок кажется вначале вполне здоровым. Желтуха может пройти через 2—3 дня или сохраниться в течение более длительного времени.

Анемия является обычно значительно более легкой, чем при резус-несовместимости. Поэтому отсутствует обычная для анемий бледность. Однако в нелеченых случаях на 2—3-й неделе жизни может развиться тяжелая анемия. Иногда анемия бывает сразу же более тяжелой и обнаруживается уже во время родов и клиническая картина напоминает гемолитическую анемию при резус-несовместимости. Тем не менее отеки встречаются исключительно редко.

Уровень билирубина чаще всего ниже, чем при резус-несовместимости, но иногда, даже при не очень тяжелой анемии, поднимается настолько, что возникает опасность ядерной желтухи. Признаки приближающейся ядерной желтухи те же, что и при резус-несовместимости.

**Дифференциальный диагноз.** После того как ранняя желтуха и АВО-несовместимость позволят предположить гемолитическую болезнь ново-

рожденных, необходимо тщательно дифференцировать ее от ряда других заболеваний. Физиологическая желтуха легко исключается более ранним появлением желтухи, ретикулоцитозом и особенно сфероцитозом. Другие виды групповой несовместимости исключаются по отрицательным результатам тестов на выявление соответствующих антител, а также благодаря сфероцитозу.

Труднее дифференцировать наследственный сфероцитоз. Известную помощь могут оказать здесь указанные выше серологические тесты. Однако, поскольку основное лечение по жизненным показаниям обоих заболеваний в случае опасности ядерной желтухи одинаково и заключается в обменном переливании крови, некоторое опоздание с диагнозом не имеет значения.

При врожденном вирусном гепатите, клиническая картина которого также близка к гемолитической болезни вследствие АВО-несовместимости, отсутствуют сфероцитоз и серологические признаки, обнаруживаются нарушения функции печени, повышено количество прямого билирубина.

**Лечение и прогноз.** Лечение гемолитической болезни новорожденных при АВО-несовместимости, протекающей в тяжелой форме, базируется на тех же принципах, что и лечение этой болезни, вызванной резус-антителами. Необходимо лишь иметь в виду, что даже при легкой анемии, свойственной АВО-несовместимости, может возникнуть значительная билирубинемия, по тяжести которой следует судить о течении заболевания. При опасности развития ядерной желтухи применяется, как и при резус-несовместимости, обменное переливание крови. Однако при  $\alpha$ - и  $\beta$ -антителах билирубинемия нарастает медленнее и поэтому допустимо не столь спешно, как при резус-антителах, применять обменное переливание. Zuelzer и Cohen (1957), тщательно оговаривая невозможность указать точно уровень билирубина, при превышении которого следует прибегать к обменному переливанию крови, рекомендуют все же ориентировочно следующие предельные значения количества непрямого билирубина в зависимости от времени, прошедшего после рождения: 10 мг% — в первые 24 часа жизни, 14 мг% — во вторые 24 часа и 17 мг% — на 3—4-й день. Учитывая несомненную опасность обменного переливания, они рекомендуют по возможности выжидать под постоянным контролем измерений количества непрямого билирубина в плазме, так как при АВО-несовместимости уровень билирубина иногда прекращает повышаться и начинает спонтанно понижаться. В случаях недоношенности или тяжелого состояния ребенка приходится более решительно прибегать к обменному переливанию.

Для обменных и повторных переливаний крови следует пользоваться кровью группы 0 того же Rh типа, что и кровь больного ребенка, с возможно низким титром естественных агглютининов и отсутствием иммунных антител  $\alpha$  и  $\beta$ . Dausset (1957) рекомендует добавлять в переливаемую кровь растворимые А- и В-групповые вещества для нейтрализации естественных агглютининов, а Carrière с соавторами (1952) использование эритроцитов группы 0 в плазме А или АВ.

При отсутствии необходимости в обменных переливаниях, но наличии анемии, производятся простые трансфузии крови или эритроцитарной массы с тем, чтобы поддержать гемоглобин на уровне порядка 12 мг%. Однако в большинстве случаев гемолитическая болезнь новорожденных на почве АВО-несовместимости протекает настолько легко, что не требуется лечения. Необходимо лишь тщательно следить за уровнем непрямого билиру-

бина, твердо помня, что основная опасность этой болезни заключается в чрезмерной билирубинемии, которая способна привести к угрожающей жизни ребенка ядерной желтухе.

Прогноз болезни вполне благоприятный, так как тяжелые формы ее встречаются относительно редко и даже при этих формах своевременно произведенным обменным переливанием крови удается предотвратить возникновение ядерной желтухи.

#### 4. АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

**Общие сведения.** Аутоиммунные гемолитические анемии возникают в результате иммунизации организма против собственных эритроцитов, приводящей к образованию аутоантител, повреждающих или сенсibiliзирующих эритроциты большого и тем самым усиливающих гемолиз. Приобретенные гемолитические анемии выделил в особую группу еще в 1898 г. Hayem. В 1908 г. Widal, Abrami и Brulé, а также Chauffard и Troisier отметили гемолитический характер заболевания, но только в 1946 г. Boorman, Dodd и Loutit установили аутоиммунную природу большинства этих анемий.

Аутоиммунные гемолитические анемии встречаются не особенно часто, но редким заболеванием назвать их нельзя. Они наблюдаются в любом возрасте, кроме самого раннего детства, хотя описаны отдельные случаи и в первом полугодии жизни ребенка (Laski и соавт., 1960). Раньше полагали, что у детей они являются исключением, что объясняется, вероятно, недостаточно четкой постановкой диагностических тестов в прежние годы. Первыми описаниями аутоиммунных гемолитических анемий у детей в отечественной литературе явились работы С. М. Мартынова с соавторами и Е. Н. Мосягиной (1958, 1959). За последние 15 лет в клиниках Института педиатрии АМН СССР из 350 случаев гемолитической анемии у детей лишь 14 относились к аутоиммунным (Е. Н. Мосягина и соавт., 1966).

Хотя в литературе встречаются указания о преобладании женского пола среди больных аутоиммунной анемией, эти данные недостаточно убедительны. По-видимому, нет оснований считать, что это заболевание встречается более часто среди каких-либо народов или в определенных географических районах. То, что большинство описанных в литературе случаев относится к развитым странам, объясняется лучшим диагностированием и более тщательной регистрацией заболеваний системы крови. Аутоиммунные гемолитические анемии не являются наследственными заболеваниями: до сих пор не обнаружено статистически значимых данных о родственных связях между лицами, страдающими этими заболеваниями.

Аутоиммунные гемолитические анемии не представляют строго определенной единое заболевание. Возникающие под влиянием аутоиммунизации антитела могут иметь самый различный характер и различные свойства в отношении способа их воздействия на эритроциты, оптимальной для этого воздействия температуры, специфичности по отношению к эритроцитам различных групп крови. Кроме того, аутоиммунные гемолитические анемии могут быть симптоматическими (вторичными), связанными с какими-либо другими заболеваниями, или идиопатическими (первичными), при которых не удается обнаружить причину, вызвавшую образование аутоантител.



Несмотря на то что существует много возможных путей аутоиммунизации и видов антиэритроцитарных аутоантител, практическое значение имеют лишь следующие несколько форм аутоиммунных гемолитических анемий (Ю. И. Лорие, 1962):

### I. Аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми антителами

1. Симптоматические.
2. Идиопатические.

### II. Аутоиммунные гемолитические анемии с холодowymi аутоантителами

1. Симптоматические.
2. Идиопатические.

### III. Аутоиммунные гемолитические анемии с аутогемолизинами

1. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия.
2. Острая гемолитическая анемия с гемолизинами.

Наибольшее значение для детской гематологической клиники имеют анемии с неполными тепловыми аутоантителами. Аутоиммунные гемолитические анемии с холодowymi антителами встречаются у детей крайне редко. Еще реже наблюдаются у них анемии с аутогемолизинами: в иностранной литературе описано лишь несколько единичных случаев этих анемий у детей; в отечественной литературе подобные случаи не отмечены.

Вопрос об аллергических аутоиммунных гемолитических анемиях (В. П. Дыгин, 1960; Е. Н. Мосягина и Düssep, 1957; Е. Н. Мосягина, 1964, и др.) остается до сих пор неясным. Многие случаи, которые относили в прежнее время к анемиям этого типа, являлись, по-видимому, наследственными ферментодефицитными анемиями (см. главу VIII). Поэтому, в настоящее время вряд ли целесообразно выделять аутоиммунные аллергические анемии в отдельную нозологическую форму, хотя не исключено, что аутоиммунизация играет известную роль в патогенезе некоторых ферментодефицитных анемий, в частности фавизма.

В 1925—1930 гг. Lederer описал острую, связанную, по его мнению, с инфекцией, приобретенную гемолитическую анемию, которую он наблюдал у 3 взрослых и у 3 детей. Эта анемия, названная его именем, нередко упоминается в гематологической литературе (И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1962, и др.). Однако в 1925—1930 гг. еще не были разработаны тесты, позволяющие обнаруживать аутоиммунизацию, и не была известна возможность возникновения острой анемии при наследственном дефиците некоторых ферментов. Поэтому вполне естественно предположить, что описанные Lederer случаи относились к аутоиммунным или ферментодефицитным анемиям и что не имеется достаточных оснований для выделения этих случаев в отдельную нозологическую единицу (Ю. И. Лорие, 1962).

Симптоматические аутоиммунные гемолитические анемии отмечались при многих заболеваниях: инфекциях, преимущественно вирусных, но иногда и бактериальных, лейкозах, ревматизме, злокачественных

опухолях, лимфогранулематозе, красной волчанке, туберкулезе, циррозе печени и т. п. (Miller и соавт., 1957; Githens и Hathaway, 1962). Однако, по нашим данным, симптоматические аутоиммунные анемии встречаются у детей реже, чем у взрослых. В то время как В. А. Бейер и В. П. Дыгин (1962) обнаружили аутоиммунизацию к эритроцитам в 8,7% случаев лейкоза и лимфогранулематоза, в Институте педиатрии АМН СССР из 200 страдавших лейкозом только у 4 детей, т. е. у 2%, имелись антиэритроцитарные аутоантитела (Е. М. Фатеева и Н. В. Мызина, 1964). Ни у одного из детей, находившихся в Институте педиатрии по поводу ревматизма, не была получена положительная реакция Кумбса (О. Г. Диндинян и И. М. Никитская, 1962). Эти данные подтверждают мнение Githens и Hathaway (1962) о том, что в детском возрасте преобладают идиопатические формы аутоиммунных анемий.

Хотя механизм образования аутоантител еще окончательно не выяснен, в настоящее время можно считать установленной иммунологическую природу рассматриваемого заболевания и выработку ретикуло-эндотелиальной системой антител, направленных против собственных эритроцитов. В тех случаях, когда основным органом, продуцирующим антитела, является селезенка, спленэктомия должна приводить к полной ликвидации аутоиммунной анемии. Однако эти антитела образуются чаще всего и в других тканях ретикуло-эндотелия, что подтверждается неэффективностью спленэктомии в большинстве случаев аутоиммунных гемолитических анемий.

**Кровь и костный мозг.** Непосредственной причиной уменьшения количества эритроцитов при аутоиммунных гемолитических анемиях является разрушение или сенсбилизация эритроцитов направленными против них аутоантителами. Многочисленные исследования, проведенные преимущественно методом переливания радиоактивно меченных эритроцитов, выявили значительное сокращение длительности их жизни. Нам пришлось наблюдать случаи аутоиммунных гемолитических анемий у детей с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов до 2—3 суток (Е. Н. Мосягина, Э. Г. Метрели, 1964).

Опыты с переливанием биологически отличных или радиоактивно меченных эритроцитов больного аутоиммунной анемией здоровому реципиенту показали нормальное время существования перелитых эритроцитов. В чаще всего встречающихся случаях неспецифических аутоантител длительность жизни меченых эритроцитов здорового донора в крови пациента оказывается столь же сокращенной, как и эритроцитов самого больного. В редких же случаях группоспецифичных аутоантител эритроциты донора с иной, чем у больного, но совместимой группой крови циркулируют в крови пациента приблизительно нормальное время. Все это еще раз подтверждает наличие агрессивных антиэритроцитарных факторов в крови) больных аутоиммунной анемией и продукцию их костным мозгом нормальных эритроцитов.

Следует отметить, что переливание небольших количеств радиоактивно меченных эритроцитов используют иногда у взрослых для обоснования спленэктомии, не всегда целесообразной при данном заболевании. Она может быть рекомендована в том случае, если после разрушения перелитых эритроцитов основная радиоактивность окажется сосредоточенной в районе селезенки. В детской клинике не следует применять радиоактивные изотопы без крайней терапевтической необходимости; поэтому такой метод не может быть рекомендован, и вопрос о том, в каких случаях нужно прибегать к спленэктомии, остается трудно разрешимым.

Поскольку аутоантитела поражают эритроциты независимо от их возраста, при аутоиммунных анемиях имеется в основном случайное разрушение эритроцитов. Из-за этого большинство их не доживает до предельного по старению возраста, вследствие чего значительно снижается средний возраст циркулирующих в крови эритроцитов.

Степень анемии, как и при других гемолитических анемиях, зависит от длительности жизни эритроцитов и от компенсаторной способности костного мозга. Эта способность не нарушена при аутоиммунных анемиях, и поэтому в ответ на повышенное разрушение эритроцитов резко усиливается эритропоэз. При хроническом течении заболевания анемия нередко бывает легкой с субнормальным уровнем эритроцитов, чаще всего с уровнем гемоглобина 10—11 г%. Однако в тяжелых острых случаях, когда средняя длительность жизни эритроцитов сокращается до 2—5 суток, уровень гемоглобина резко падает, иногда до 3—5 г%. При аутоиммунных анемиях, так же как и при наследственном сфероцитозе, возможно возникновение апластических кризов, приводящих к угрожающему жизни ребенка снижению количества гемоглобина. Эти кризы в некоторых случаях связаны с наличием не только антиэритроцитарных аутоантител, но и антител, направленных против эритроидных клеток костного мозга (Gasser, 1957; Н. И. Сябаева, 1967).

Вследствие повышенного разрушения эритроцитов отмечается билирубинемия, не очень значительная, до 2—4 мг% при хроническом течении, и увеличение количества уробилина в кале. В периоды резкого усиления гемолиза снижается иногда до нуля уровень гаптоглобина, в связи с чем возникает гемоглобинемия, а иногда даже гемоглобинурия. Эти явления исчезают при снижении интенсивности разрушения эритроцитов.

Активный гемолитический процесс, характерный для аутоиммунной гемолитической анемии, отражается на морфологии эритроцитов. В крови встречаются сфероциты, шизоциты, фрагментированные эритроциты, признаки эритрофагоцитоза (Zinkham и Diamond, 1952), особенно в периоды острого течения заболевания. В то же время отмечаются также признаки усиленного эритропоэза: большое количество ретикулоцитов, достигающее нередко до 500—600‰, полихроматофилия, тельца Жолли, небольшое количество нормобластов в периферической крови. Хотя аутоиммунные анемии являются в основном нормоцитарными и нормохромными, в тяжелых случаях вследствие большого количества ретикулоцитов и молодых эритроцитов нередко наблюдается умеренный макроцитоз. С другой стороны, в этих случаях в крови имеется заметное количество сфероцитов и шизоцитов, что приводит к явно выраженному анизоцитозу.

Осмотическая резистентность эритроцитов обычно нормальна, но при большом количестве сфероцитов несколько снижается. Аутогемолиз *in vitro* также протекает в большинстве случаев нормально, но усиливается при обострениях вследствие увеличения количества сфероцитов.

Количество лейкоцитов обычно увеличено за счет молодых форм. Wintrobe (1961) сообщает о случае аутоиммунной гемолитической анемии, при которой количество лейкоцитов было равно 132 000 в 1 мм<sup>3</sup>. Однако изредка отмечается и лейкопения. Количество тромбоцитов обычно нормальное, но иногда наблюдается тромбоцитопения, в развитии которой значительную роль играют иммунные факторы (Evans и соавт., 1949, 1951).

Характерным для аутоиммунных анемий является заметное повышение β- и γ-глобулинов, связанное с увеличением количества антител (Dacie, 1960; Fudenberg, Barry, Dameshek, 1958), но отмечен также случай резко пониженного содержания γ-глобулина (Fudenberg и Solomon, 1961).

Картина костного мозга соответствует обычной для пролиферативных гемолитических анемий нормобластической эритроидной гиперплазии. При этом эффективный эритропоэз полностью адекватен потенциальному; это обеспечивает поступление в кровь большого количества эритроцитов, что в значительной мере смягчает анемию. Белый росток костного мозга также усилен, но в меньшей степени, чем красный. Из-за этого миелоидно-эритроидное отношение заметно ниже нормы. При апластических кризах происходит временная эритроидная гипоплазия костного мозга.

**Клиническая картина.** Клинические симптомы встречающихся у детей форм аутоиммунных анемий настолько близки между собой, что их вполне можно рассматривать совместно. Различия в течении этих анемий зависят не столько от вида анемии и типа аутоантител, сколько от степени их тяжести, связанной, по-видимому, с интенсивностью образования антител. В некоторых случаях они являются острыми, в других остаются хроническими, в третьих — являются рецидивирующими, т. е. периоды ремиссии сменяются обострениями. При симптоматических формах анемия исчезает с прекращением основного заболевания, причем степень анемии в некоторой мере соответствует его тяжести.

Начало аутоиммунной анемии может быть как острым, так и постепенным. Клинические проявления аутоиммунных гемолитических анемий всех форм мало отличаются от клиники других пролиферативных гемолитических анемий, в особенности наследственного сфероцитоза. При остром начале заболевания характерны слабость, связанная с быстрым снижением количества эритроцитов, гемоглинурия, иногда повышение температуры, боль в животе. В более легких случаях постепенно развивающейся аутоиммунной анемии обычными являются слабость, утомляемость, сонливость, возбудимость, бледность кожи и слизистых оболочек. Желтуха, наблюдаемая приблизительно у 75% больных детей, может возникнуть сразу же после начала болезни, но может и отсутствовать в первый ее период. Она бывает нередко незначительной и обнаруживается только в склерах. Аутоиммунная гемолитическая анемия легко дифференцируется от гепатита наличием светлой мочи и темного кала.

Внешними признаками аутоиммунной анемии являются только бледность, желтуха и спленомегалия. Селезенка обычно прощупывается но не слишком увеличена. Резкое ее увеличение указывает на возможность существования сопутствующего заболевания. Печень часто увеличена, но незначительно. Лимфатические узлы нормальные. При симптоматической форме симптомы основного заболевания нередко превалируют над признаками анемии и частично их вуалируют.

Особую, резко отличающуюся по клиническим проявлениям форму аутоиммунных анемий представляет пароксизмальная холодовая гемоглинурия, крайне редко встречающаяся у детей. В зарубежной литературе описаны лишь единичные случаи этой анемии у детей (Dausset, 1957, Dacie, 1960). Симптомы ее проявляются лишь после того, как больной подвергается действию холода. Оно вызвано двухфазными аутогемолизинами Донат — Ландштейнера, соединяющимися с эритроцитами при низкой температуре, но разрушающими их при температуре тела в присутствии комплекса. Основные черты болезни заключаются в резком внутрисосудистом гемоллизе с гемоглинурией, повышением температуры, головной боли, боли в животе и спине. Анемия развивается обычно после повторных приступов. Пароксизмальная холодовая гемоглинурия связана, как правило, с сифилисом, но, хотя и редко, возможна и при других

заболеваниях. Диагноз устанавливается на основании теста Донат — Ландштейнера. При сифилитическом происхождении анемии лечение должно быть направлено на ликвидацию основного заболевания. Во всех случаях больных следует тщательно оберегать от охлаждения. Недопустимо переливание свежей крови, так как введение комплемента резко усиливает гемолиз.

**Диагноз.** Большинство диагностических признаков аутоиммунных гемолитических анемий — снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, ретикулоцитоз, сфероцитоз, билирубинемия, желтуха, спленомегалия — не отличается от симптомов наследственного сфероцитоза. Основным их различием, позволяющим легко устанавливать диагноз, является положительный результат теста Кумбса. Вопрос о дифференциации от гемолитической болезни новорожденных на почве резус-несовместимости, при которой реакция Кумбса также положительна, не имеет практического значения, поскольку аутоиммунные гемолитические анемии не наблюдались у новорожденных. Поэтому во всех случаях гемолитической анемии с положительным тестом Кумбса у детей старше 6 месяцев имеются достаточные основания предполагать его аутоиммунное происхождение. Необходимо лишь отметить, что недавние экспериментальные исследования Е. А. Зотикова, Н. А. Горбуновой и Р. М. Уринсон (1968) показали, что при большом относительном количестве ретикулоцитов вследствие способности антиглобулиновой сыворотки агглютинировать ретикулоциты прямая проба Кумбса может оказаться положительной, несмотря на отсутствие иммунологических факторов.

**Лечение и прогноз.** После установления диагноза аутоиммунной гемолитической анемии все усилия следует направить в первую очередь на обнаружение предполагаемого основного заболевания. В случае существования такого заболевания должны быть приняты все возможные меры для его излечения или смягчения. Иногда ликвидация основной болезни сразу же устраняет и анемию, но чаще оказывается необходимым проводить специальное лечение возникшей аутоиммунной анемии. Такое лечение тем более необходимо, если не удастся установить заболевание, вызвавшее аутоиммунизацию, и анемию приходится признать идиопатической.

Прогноз аутоиммунной гемолитической анемии в значительной мере изменился после обогащения арсенала антианемических средств стероидными гормонами. Адренокортикостероиды стали основным средством терапии аутоиммунных гемолитических анемий, особенно идиопатических. В клиниках Института педиатрии АМН СССР применяется преднизон или преднизолон с начальной суточной дозой 1,5—2,5 мг на 1 кг веса ребенка. Эта доза вводится до тех пор, пока не будет отмечено улучшение, проявляющееся обычно через 2 недели после начала лечения в повышении уровня гемоглобина и в снижении количества ретикулоцитов. Затем постепенно, в течение нескольких недель, снижают дозу кортикостероидов до уровня, обеспечивающего стабильность гематологических показателей. Если гемолиз вновь усилится, возвращаются к первоначальной дозе. Тяжело больным детям, а также при недостаточной эффективности преднизона вводят внутривенно гидрокортизон или АКТГ для получения быстрого эффекта. Лечение должно быть длительным — 2—3 месяца — для уменьшения вероятности рецидивов. Как указывают Ю. И. Лорие и соавторы (1958), дозы гормонов должны быть достаточно массивны, лечение малыми дозами дает лишь частичный эффект или вообще безрезультатно.

При идиопатических аутоиммунных гемолитических анемиях с неполными тепловыми аутоантителами лечение стероидными гормонами дает у детей положительные результаты в 70—80% случаев (Dausset и Colombani, 1959). Несомненно менее результативна эта терапия при холодových аутоантителах. Несмотря на клиническое выздоровление, реакция Кумбса остается еще долгое время положительной.

В упорных случаях, не поддающихся воздействию гормональной терапии, приходится ставить вопрос о спленэктомии (Chertkow и Dacie, 1956). Она дает положительный результат приблизительно в половине случаев (Д. М. Гроздов и М. Д. Пациора, 1956; Ю. И. Лорие и соавт., 1958; Smith, 1960), но этот результат не всегда бывает долговременным. По-видимому, даже в тех случаях, когда основным местом образования аутоантител является селезенка, через некоторое время после ее удаления клетки других тканей ретикуло-эндотелия могут начать вырабатывать антиэритроцитарные антитела.

В тех относительно редких случаях, когда не наступает улучшения ни под влиянием гормональной терапии, ни после спленэктомии, некоторые авторы предлагают другие лечебные мероприятия. McFarland с соавторами (1960) сообщили о положительных результатах применения гепарина при аутоиммунной гемолитической анемии, а Singh и Bird (1960) о лечении этой анемии антисывороткой против змеиного яда. Githens и Hathaway (1962) и др. предлагают лечить аутоиммунную анемию цитотоксическими препаратами, исходя из предположения, что эти препараты могут подавить формирование аутоантител в ретикуло-эндотелиальных и лимфоидных тканях. В некоторых случаях подобное лечение оказывало благоприятное действие на течение болезни.

При тяжелом течении анемии с падением уровня гемоглобина до 7—8 г% и ниже приходится прибегать к трансфузиям для обеспечения нормальной жизнедеятельности ребенка. Целесообразно переливать эритроцитную массу или, еще лучше, отмытые эритроциты для того, чтобы не вводить с плазмой дополнительные количества комплемента. Нелегкой и далеко не всегда разрешимой задачей является подбор подходящей крови, так как находящиеся в крови больного антитела агглютинируют эритроциты разных групп крови. Подбирают наименее несовместимую кровь от ряда доноров путем исследования гемолиза *in vitro*, а также тестов Кумбса. Переливание следует производить медленно, тщательно наблюдая за посттрансфузионной реакцией больного. В случае неспецифических аутоантител, особенно при тяжелых формах анемии, когда эритроциты донора разрушаются также быстро, как и эритроциты больного, может быть поставлен вопрос относительно обменного переливания крови (Wingstrand и Selander, 1960). Следует подчеркнуть, что, хотя трансфузии иногда и неизбежны, они часто являются при аутоиммунных анемиях тяжелой и нежелательной мерой из-за возможных реакций и дальнейшей сенсбилизации больного. Поэтому их следует применять лишь в случаях хорошей переносимости и не слишком быстрого разрушения перелитых эритроцитов в организме больного или же по жизненным показаниям.

Прогноз аутоиммунной гемолитической анемии зависит от многих условий. Он значительно улучшился после введения гормональной терапии и в настоящее время смертельные исходы у детей более редки. Однако, несмотря на положительные результаты лечения, часто наблюдаются обострения и рецидивы. Ретикулоцитопения, лейкопения и тромбоцитопения, равно как и постоянно высокие титры положительной реакции Кумбса, значительно ухудшают предсказание.

## АНЕМИИ С КОМПЛЕКСНЫМ ПАТОГЕНЕЗОМ

### 1. ТОКСИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ, СУЛЬФГЕМОГЛОБИНЕМИЯ И КАРБООКСИГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

**Виды токсических анемий.** Различные интоксикации веществами как неорганического, так и органического происхождения могут приводить к возникновению анемических состояний различной тяжести. Хотя яды с резорбтивным действием попадают в конечном счете в кровь, не все они оказывают непосредственное воздействие на систему крови. Различные яды по-разному влияют на красную кровь: некоторые из них повреждают эритроциты и приводят к резкому усилению гемолиза, другие оказывают угнетающее действие на эритропоэз, вызывая гипоплазию костного мозга, наконец, третьи, нарушают гемоглобинообразование. Поэтому токсические вещества, вызывающие поражения системы крови, можно разделить на следующие пять групп:

- 1) яды с сильным общим воздействием на организм;
- 2) яды, вызывающие гипоплазию костного мозга;
- 3) гемолитические яды;
- 4) яды, влияющие на гемоглобинообразование;
- 5) яды с комплексным действием на систему крови (в основном свинец).

Яды первой группы, например синильная кислота, обладают настолько сильным общим токсическим действием на организм, что анемизирующее их влияние отступает на второй план и не имеет сколько-нибудь существенного значения.

Токсическое воздействие ядов второй группы на костный мозг было рассмотрено в главе VI, где было показано, что контакт с некоторыми химическими и лекарственными веществами может привести к гипоплазии костного мозга, с тяжелым поражением всех трех ветвей кроветворения.

Усиленный распад эритроцитов вызывают многие промышленные, лекарственные и бытовые химические вещества. Одни из этих веществ непосредственно разрушают эритроциты, приводя к резкому внутрисосудистому гемолизу, другие действуют на эритроциты косвенно, например путем влияния на ферментные системы. В последнем случае гемолиз протекает не столь интенсивно и возможен внутриклеточный гемолиз. Классическим гемолитическим ядом является фенилгидразин, широко используемый для создания экспериментальных гемолитических анемий. Он разрушает эритроциты и в больших дозах вызывает резкий внутрисосудистый гемолиз. Такое же действие оказывает на эритроциты мышьяковистый водород ( $AsH_3$ ), змеиный яд и другие вещества. Однако

поражению сильными гемолизирующими ядами подвергаются чаще всего работники различных отраслей промышленности, в которых используются эти вещества, в случаях недостаточно строгого соблюдения защитных мероприятий. Контакт же с ними детей представляет собой исключительно редкое явление. Поэтому при изучении токсических анемий детского возраста можно ограничиться рассмотрением токсических воздействий, вызывающих патологические изменения гемоглобина и анемии при свинцовом отравлении.

**Метгемоглобинемия.** Ряд токсических веществ вызывает изменения гемоглобина, нарушающие его основную дыхательную функцию, — способность связываться с кислородом. Под влиянием этих веществ в эритроцитах вместо нормального оксигемоглобина образуются значительные количества ненормальных, неспособных связываться с кислородом пигментов: метгемоглобина, сульфгемоглобина и карбоксигемоглобина. Наибольшее клиническое значение среди них имеет метгемоглобин, избыточное количество которого приводит к метгемоглобинемии.

В нормальном гемоглобине железо содержится в двухвалентной закисной форме. Метгемоглобин образуется при окислении этого гемоглобина и превращении закисного железа в трехвалентное окисное железо. В этой форме железо не может соединиться с кислородом, вследствие чего при большом количестве метгемоглобина в эритроцитах значительно снижаются их возможности переноса кислорода и возникает гипоксемия с характерным цианозом.

В норме непрерывно происходит процесс окисления гемоглобина в метгемоглобин. Однако содержание метгемоглобина в эритроцитах остается на низком уровне, ниже 2%, благодаря одновременному его восстановлению в нормальный гемоглобин при участии различных содержащихся в крови веществ и ферментов гликолитического цикла. Как указывает Kravitz (1956) и соавторы, среднее содержание метгемоглобина в эритроцитах недоношенного ребенка равно 2,2% всего гемоглобина, у здоровых детей первого года жизни 1—1,5% и детей старшего возраста и взрослых менее 1%.

Количество метгемоглобина может значительно увеличиться, особенно у детей, под воздействием различных химических и лекарственных веществ. К ним относятся нитросоединения бензола, хлораты, антифибрин, фен-ацетин, амилнитрит, нитрит натрия, бертолетова соль, сульфаниламиды, некоторые мази и другие лекарственные препараты (Moeschlin, 1959; Bodansky, 1951, и др.). Из веществ бытовой химии особое значение имеют анилиновые краски, которыми иногда метят белье, некоторые другие красители, восковые цветные мелки, полигура и т. п. (Weigl и соавт., 1951; Mac Donald, 1951; Rieders и Brieger, 1953). Метгемоглобинемия может возникнуть вследствие приема подобных веществ, через кожу при контакте с ними, при вдыхании некоторых из них.

Повышение под влиянием токсических веществ содержания метгемоглобина до 15% уже должно быть признано метгемоглобинемией, так как оно достаточно для возникновения выраженных клинических проявлений болезни, в первую очередь цианоза. Они связаны, с одной стороны, с его влиянием на кривую диссоциации оставшегося оксигемоглобина, которая становится менее S-образной и сдвигается влево. В результате ухудшаются снабжение тканей кислородом и они оказываются более чувствительными к аноксии (Bodansky, 1951). При повышении количества метгемоглобина сверх 40% возникают уже, как и при тяжелой анемии, сердечно-сосудистые компенсаторные явления. Увеличение содержания



метгемоглобина до 60% может привести к расстройствам координации движения, потере сил, затемнению сознания.

Особенно подвержены метгемогlobинемии дети младшего возраста, что связано с недостаточной интенсивностью восстановления у них метгемоглобина, по-видимому, из-за дефицита необходимого для этого фермента дифосфопиридин-нуклеотида (Gibson, 1948). Как указывают Ross и Desforges (1959) не только токсические вещества, но даже колодезная, а иногда и водопроводная вода с большим содержанием нитратов могут вызывать у маленьких детей метгемогlobинемию, в то время как для взрослых эта вода вполне безопасна.

Вопрос о возможности метгемогlobинемии следует ставить при цианозе, возникающем в отсутствие сердечной или легочной недостаточности, если известно, что ребенок подвергался действию соответствующих токсических веществ. Характерным является шоколадно-коричневый цвет, который приобретает образец венозной крови, после энергичного потряхивания в течение 15 минут в присутствии воздуха. Максимальная спектроскопическая абсорбция метгемоглобина имеет место при длине волны 630 нм. Mac Donald (1951) указывает, что наглядным диагностическим тестом является сероватый цианоз, переходящий затем в почти черную окраску кожи и слизистых оболочек после приема внутрь токсических веществ.

В легких случаях приобретенной метгемогlobинемии дети выздоравливают без специального лечения после удаления токсических веществ. В более тяжелых случаях следует приступить немедленно к лечению метиленовой синькой, превращающей метгемогlobин в оксигемогlobин. Smith (1960) рекомендует назначать метиленовую синьку в дозе 2 мг на 1 кг веса для маленьких детей и 1,5 мг на 1 кг для детей старшего возраста, вводя ее путем медленных внутривенных инъекций в 1% растворе. Аскорбиновая кислота также восстанавливает метгемогlobин, но значительно медленнее.

Наряду с приобретенной метгемогlobинемией, вызванной токсическими веществами, окисляющими гемогlobин, встречаются и наследственные метгемогlobинемии. Одна из форм этого заболевания, связанная с аномалиями гемогlobина (гемогlobины М и «Kansas»), была рассмотрена в главе IX. Другая, также редкая форма, наследуемая по рецессивному типу, обусловлена врожденным дефицитом фермента диафоразы, участвующего в конверсии метгемогlobина в оксигемогlobин (Gibson, 1948). В тяжелых случаях этой болезни содержание метгемогlobина доходит до 40 и даже до 50%. При этом отмечается цианоз носогубного треугольника, слизистых оболочек рта, конъюнктив. Обычно возникает умеренная компенсаторная полиглобулия. Заболевание не представляет непосредственной опасности для жизни ребенка и не вызывает патологических симптомов, за исключением эпизодической головной боли и трудности преодоления больших физических нагрузок. Изредка наблюдается некоторое отставание детей в физическом и умственном развитии (Dine, 1956). Наследственная метгемогlobинемия может быть дифференцирована от некоторых сердечных заболеваний путем установления пониженной активности диафоразы в крови и спектроскопического выявления метгемогlobина. Лечение такое же, как и при токсической метгемогlobинемии, но в отличие от последней должно проводиться систематически во избежание рецидивов.

**Сульфгемогlobинемия.** Более редко, чем метгемогlobинемия, встречается у детей сульфгемогlobинемия, т. е. появление в эритроцитах

сульфгемоглобина, нормально отсутствующего в организме. Сульфгемоглобин близок зеленому холеглобину, возникающему в норме на первых стадиях распада гемоглобина (см. главу II). Некоторые из веществ, вызывающих увеличение количества метгемоглобина могут привести и к сульфгемоглобинемии; поэтому она иногда сопровождается метгемоглобинемией.

Сульфгемоглобин может появиться под влиянием ароматических ядов и сульфаниламидов, а также при образовании в кишечнике сероводорода в связи с различными желудочно-кишечными заболеваниями. При этом, несмотря на то, что железо содержится в сульфгемоглобине в двухвалентной закисной форме, он, по еще невыясненным причинам, неспособен к переносу кислорода. Максимум спектроскопической абсорбции сульфгемоглобина — при длине волны 618 нм.

В отличие от метгемоглобинемии, сульфгемоглобинемия представляет собой необратимый процесс: ни метиленовая синька, ни аскорбиновая кислота не восстанавливают его в нормальный оксигемоглобин. Поэтому при устранении токсических воздействий, вызвавших появление сульфгемоглобина, он исчезает лишь через 3—4 месяца после естественной гибели всех содержащих сульфгемоглобин эритроцитов.

Сульфгемоглобинемия, вызванная абсорбцией сероводорода при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях, характеризуется цианозом, головной болью и болями в животе, расстройствами функций кишечника в виде запоров. Хотя, как правило, сульфгемоглобинемия возникает под воздействием токсических факторов, описан случай наследственной сульфгемоглобинемии у новорожденного (Miller, 1957).

**Карбоксигемоглобинемия.** При отравлениях угарным, светильным и некоторыми другими газами содержащаяся в них окись углерода CO образует с гемоглобином крови прочное соединение — карбоксигемоглобин. Вытеснение кислорода из гемоглобина происходит вследствие высокого сродства двухвалентного железа гемоглобина к окиси углерода, в 200—300 раз превосходящего его сродство к кислороду. Образование карбоксигемоглобина — обратимая реакция: после освобождения воздуха от окиси углерода карбоксигемоглобин постепенно восстанавливается в нормальный оксигемоглобин.

Количество карбоксигемоглобина зависит от соотношения между содержанием окиси углерода и кислорода во вдыхаемом воздухе. Даже незначительная примесь окиси углерода может вызвать значительную карбоксигемоглобинемию. Так, уже при содержании ее в воздухе лишь 0,1%, 40% гемоглобина превращаются в карбоксигемоглобин, а при содержании 0,3% доля его доходит до 70%.

Поскольку карбоксигемоглобин не участвует в переносе кислорода эритроцитами, при большом его количестве наступает кислородное голодание. Клинические проявления зависят от степени насыщения эритроцитов патологическим гемоглобином. Если при малых его количествах 10—20% отмечаются только усталость при физическом напряжении, головокружение, незначительная головная боль, то при увеличении его содержания до 50—60% и выше возникают резкие клинические симптомы — сильная головная боль, тошнота, рвота, потеря сознания при напряжении, коллапс и даже полная кома. Возможны серьезные поражения сердечной мышцы, расстройства функции дыхания с последующей токсической пневмонией, кожнотрофические расстройства с последующим развитием некроза и гангрены. В дальнейшем нередко возникают нервные расстройства и психические нарушения.

В крови отмечается небольшая компенсаторная полиглобулия — количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  возрастает до 5,5 млн. и выше. В первые часы интоксикации возникает нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий 20 000—25 000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови, с палочкоядерным сдвигом, лимфопенией и эозинопенией. В костном мозгу наблюдаются признаки раздражения, характеризующиеся увеличением ядросодержащих элементов до 300 000 (Л. М. Омеляненко, 1954).

Гипоксия и клинические проявления, связанные с превращением части нормального гемоглобина в карбоксигемоглобин, значительно тяжелее, чем в случаях такого же уменьшения количества оксигемоглобина при различных инфекциях. Это вызвано тем, что под воздействием окиси углерода не только перестает участвовать в переносе кислорода превратившаяся в карбоксигемоглобин часть гемоглобина, но существенно снижается физиологическая активность оставшейся его части. Кривая диссоциации оксигемоглобина теряет свою S-образную форму и сдвигается влево; оксигемоглобин отдает свой кислород только при очень низком парциальном давлении в тканевой среде. Наряду с этим происходит и ряд других не только количественных, но и качественных изменений транспорта кислорода, приводящих к глубокой тканевой гипоксии (А. М. Рашевская, 1952).

Лечение отравлений окисью углерода заключается в возможно раннем и обильном вдыхании кислорода и в применении симптоматической терапии в соответствии с общим состоянием пациента.

**Свинцовое отравление.** Благодаря большому вниманию, уделяемому в нашей стране вопросам охраны труда, свинцовые отравления у взрослых, носившие в основном производственный характер, наблюдаются в настоящее время исключительно редко. У детей же младшего возраста (2—3 года) они продолжают встречаться, так как в быту сохраняется множество предметов, в состав которых входит свинец. Дети нередко лизжут, берут в рот или даже проглатывают гипс, отколовшиеся куски окраски стен, дверей, окон, мебели, кусочки газет, крашенные игрушки и другие предметы, содержащие свинец. В результате длительного введения в организм даже незначительного количества свинца может в конечном счете развиться хроническая свинцовая интоксикация, к которой дети более чувствительны, чем взрослые.

Анемия при свинцовом отравлении имеет комплексное происхождение — она обусловлена как непосредственными повреждениями эритроцитов, сокращающими длительность их жизни, так и нарушениями эритропоэза. В костном мозгу свинец повреждает ядерные красные клетки и препятствует их нормальному созреванию и гемоглобинизации. Нарушение синтеза гемоглобина связано с тем, что свинец затрудняет внедрение железа в протопорфириновое ядро гема, вследствие чего избыток копропорфирина III выделяется с мочой, а свободный протопорфирин накапливается в эритроцитах (Watson и соавт., 1953). Следствием вредного влияния свинца на эритропоэз является также большое количество эритробластов с базофильной пунктацией, сохраняющейся и в эритроцитах периферической крови. Эта пунктация свидетельствует о дезинтеграции рибонуклеиновой кислоты в эритроцитах. Veritie и Vandekar (1956) указывают на существенные нарушения митотических процессов при свинцовой интоксикации: атипичные митозы с аберрацией хромосом, кариорексис, полиплоидизм, наличие гигантских многоядерных эритробластов.

Как показали *in vitro* еще в 1925 г. Aub с соавторами, сокращение длительности жизни эритроцитов связано с непосредственным повреждением

их поверхности свинцом, приводящим к потере эластичности и к хрупкости. Из-за этого снижается их механическая резистентность. В то же время нарушения эритропоэза приводят к продукции неполноценных эритроцитов с меньшей по сравнению с нормальной продолжительностью жизни; это подтверждается увеличением количества эритроцитов с базофильной зернистостью.

Сочетание усиленного гемолиза, вызванного сокращением длительности жизни эритроцитов, с аномалиями эритропоэза приводит к развитию анемии. Она нарастает медленно и обычно не бывает особенно тяжелой. Уровень гемоглобина колеблется чаще всего в пределах от 10 до 12 г%, но может иногда снижаться до 6—7 г% (Chisholm и Harrison, 1957). Анемия имеет чаще всего гипохромный характер. Количество эритроцитов с базофильной пунктацией при свинцовом отравлении различно — от 1 до 10% (Moeschlin, 1959), но во всех случаях больше, чем в норме, так как у здоровых детей содержание их не превышает 0,5%. Одновременно отмечается сидероцитоз и сидеробластоз (McFadzean и Davis, 1949). Часто обнаруживается билирубинемия; однако она, как и реже встречающаяся желтуха, может быть в значительной мере обусловлена расстройствами функции и цирротическими изменениями печени под влиянием свинцовой интоксикации (Темрка, 1954). Количество лейкоцитов и тромбоцитов остается обычно нормальным, и лишь в тяжелых случаях возникает иногда нейтрофильный лейкоцитоз с незрелыми гранулоцитами и повышенным содержанием больших лимфоцитов и моноцитов.

В костном мозгу наряду с описанными выше изменениями возникает интенсивный компенсаторный эритропоэз со сдвигом влево. Отражением его в периферической крови является полихроматофилия и выраженный ретикулоцитоз, достигающий 250—300‰.

Клиническая картина зависит от степени свинцовой интоксикации. Обычно в организм ребенка попадает небольшое количество свинца; при этом клинические симптомы могут начать проявляться только через несколько месяцев. Они заключаются в потере аппетита, головной боли, рвоте, приступах боли в животе, запоре, астеническом состоянии, повышенной нервной возбудимости. В более тяжелых случаях возникает резкая реакция со стороны нервной системы — вегетативные нарушения судороги, парезы, параличи, кома. Характерной является бледность, которая может быть связана не с анемией, а с ухудшением кровоснабжения кожи.

По мнению В. Лавковича и И. Кржеминьской-Лавкович (1967), наблюдаемая у взрослых свинцовая кайма на деснах встречается у детей очень редко; однако Smith (1960) включает этот симптом в число характерных для свинцового отравления у детей. Признаком, почти всегда встречающимся у детей при свинцовом отравлении, являются выявляемые рентгеновскими снимками полоски уплотнения в области эпифизов длинных трубчатых костей и крапинки металла в толстом кишечнике.

Наряду с перечисленными симптомами важными диагностическими признаками являются повышенное содержание свинца в моче и плазме крови, а также усиленное выделение копропорфирина в моче. При свинцовом отравлении у детей количество свинца в моче превышает 1 мкг%, а в плазме — 60 мкг% (Chisholm и Harrison, 1957). Копропорфирин в моче увеличивается до 70—80 мкг% (Cohen и соавт., 1959), в то время как в норме содержание его не превосходит 8 мкг%. Базофильная зернистость всегда имеет место при свинцовом отравлении и отсутствие ее исключает диагноз этого заболевания. Базофилия встречается и при других анемиях,

но столь выраженной, как при свинцовом отравлении, она бывает только при малой талассемии. Совокупность всех этих данных и клинических симптомов, а также сведений о возможном контакте детей с веществами, содержащими свинец, позволяет достаточно уверенно ставить диагноз свинцового отравления.

Кроме того, для диагноза этого заболевания может быть использовано определение количества выделяемой с мочой дельта-амино-левулиновой кислоты, повышение которого В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович (1967) считают одним из наиболее характерных показателей отравления свинцом. По их данным, количество этой кислоты повышается в 20—50 раз по сравнению с нормой.

Основным противоядием при свинцовой интоксикации признана в настоящее время динатрийкальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), образующая прочное соединение со свинцом, легко выводимое с мочой. Препарат ЭДТА вводят внутрь или, что эффективнее, внутривенно 2 раза в день из расчета 30 мг на 1 кг веса ребенка одномоментно. Обычно после 2—3-дневных курсов с интервалами 4—5 суток исчезают явления свинцового отравления и нормализуются периферическая кровь и костный мозг.

## 2. АНЕМИИ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

**Кровь и костный мозг при ожоговой болезни.** Ожоги, главным образом термические, встречаются у детей относительно часто. Вследствие исключительной реактивности детского организма они являются особенно тяжелым заболеванием. Наряду с обширным поражением ожоговой поверхности происходят глубокие нарушения основного, белкового, электролитного и водного обмена, функционального состояния почек и других органов, деятельности центральной нервной, сердечно-сосудистой и гуморальной систем, а также общая интоксикация (Н. А. Федоров, 1961). В то же время, сразу после ожога, в реакцию организма вовлекается и система крови, изменения которой играют существенную роль в течении ожоговой болезни, после выведения ребенка из первичного шокового состояния. Наибольшее значение среди этих изменений имеет анемия, развивающаяся после сколько-нибудь тяжелого ожога и продолжающаяся значительное время, нередко в течение нескольких месяцев (Л. М. Клячкин, 1968).

Исследования периферической крови, проведенные в первые дни после ожога, выявляют, как правило, увеличение количества гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови, тем более выраженное, чем тяжелее травма. Так, по данным В. А. Бейера и Н. А. Белова (1956), при ожогах до 5% общей поверхности тела наблюдалось лишь небольшое увеличение количества эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , при ожогах 11—20% поверхности тела оно увеличивалось до 6 млн. в  $1 \text{ мм}^3$ , а при ожогах, охватывающих 30% поверхности тела, — 7—7,5 млн. в  $1 \text{ мм}^3$ . Однако это повышение количества эритроцитов является только кажущимся, связанным со сгущением крови — гемоконцентрацией. В действительности же общее число эритроцитов заметно уменьшается сразу после ожога вследствие связанного с ним перегревания крови. Torpley (1959) считает, что количество эритроцитов, разрушенных в первые 48 часов после ожога, составляет до 20%, а по данным Salts и соавторов (1961), оно достигает 30%. Исходя из этих цифр, можно получить ориентировочное представление

о степени гемоконцентрации. Так, например, если принять, что после ожога разрушилось 10% эритроцитов, а количество их в  $1 \text{ мм}^3$  повысилось с 5 до 6 млн., то объем крови получится равным:

$$\frac{0,8 \times 5}{6} \times 100 = 75\% \text{ от первоначального.}$$

Одновременно с непосредственным разрушением части эритроцитов под влиянием высокой температуры происходят также изменения формы и размеров оставшихся эритроцитов. В периферической крови появляются сфероциты, шизоциты, микроциты с пониженной осмотической и механической резистентностью.

В дальнейшем после восстановления нормального объема крови уже наглядно выявляется послеожоговая анемия.

Количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  чаще всего колеблется в пределах от 3 до 4 млн. Несколько значительнее снижается уровень гемоглобина, иногда до 8—10 г% вследствие развивающейся гипохромии эритроцитов. Следует, однако, отметить, что данные об уровне эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови не вполне точно отражают при ожоговой болезни общее их количество в крови вследствие колебаний ее объема, поскольку наблюдается как сгущение, так и разжижение крови в различные периоды после ожога.

Отмечаемое после тяжелых ожогов повышение количества лейкоцитов до 20 000—30 000 в  $1 \text{ мм}^3$  является уже не только кажущимся, но и действительным, так как даже после введения поправки на гемоконцентрацию оно оказывается значительно превышающим норму. Этот лейкоцитоз является, по-видимому, положительной защитной реакцией организма. По мнению В. А. Бейера и Н. А. Белова (1956), по выраженности его можно судить о состоянии реактивности: небольшой лейкоцитоз при обширных ожогах является неблагоприятным показателем.

Общее количество тромбоцитов мало изменяется в послеожоговый период. Обнаруженное Н. А. Беловым (1959) увеличение их количества на 80 000—120 000 в  $1 \text{ мм}^3$  объясняется, вероятно, гемоконцентрацией. Это подтверждается быстрой нормализацией количества тромбоцитов.

**Патогенез послеожоговых анемий.** Многочисленные исследования длительности жизни эритроцитов при ожоговой болезни показали, что основным фактором, приводящим к развитию анемии, является усиление интенсивности гемолитических процессов. Лишь в поздние сроки после ожога могут возникнуть нарушения эритропоэза (Л. М. Клячкин, 1968). Вначале некоторое количество эритроцитов разрушается непосредственно от ожога в капиллярах, прилегающих к зоне ожога. Одновременно повреждается еще большее количество эритроцитов, находящихся в капиллярах, удаленных от мест ожогов, но все же подвергающихся действию чрезмерно высокой температуры. Это и является причиной появления в крови неполноценных сфероцитов и микроцитов. Снижение длительности жизни этих эритроцитов было доказано переливанием эритроцитов людям, пострадавшим от ожогов, здоровым реципиентам, из циркуляции которых они быстро исчезали. Р. Штаба, James и соавторы (1951) установили, что в течение длительного периода после ожога усилен гемолиз; это, в частности, подтверждается выделением большого количества стеркобилина в кале. Davis и соавторы (1955) подтвердили сокращение длительности жизни эритроцитов экспериментально на подвергавшихся ожогу крысах. Особенно убедительными являются исследования длитель-

ности жизни эритроцитов у взрослых людей и детей после ожогов различной степени, проведенные Б. В. Черниковым. Его данные, основанные на изучении нескольких десятков больных, доказали, что в большинстве случаев ожоговой болезни сокращена продолжительность жизни эритроцитов, причем сокращение это не особенно значительно, как правило, всего лишь в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза.

Причина продолжающегося усиленного гемолиза в течение относительно большого периода, когда уже заведомо должны исчезнуть поврежденные во время ожога эритроциты, не вполне ясна. Возможно, что в связи с общей интоксикацией организма в послеожоговый период в плазме возникает гемолизирующий фактор, преждевременно разрушающий эритроциты. Это предположение подтверждается в известной мере тем, что в упомянутых экспериментах на крысах Davis и соавторов (1955) была получена экспоненциальная кривая снижения количества перелитых эритроцитов, характерная для разрушения эритроцитов агрессивными факторами крови. Кауе (1956) полагает, что в разрушении эритроцитов может играть роль и задержка их в расширенных вследствие ожога капиллярах.

В. П. Дыгин и Л. М. Клячкин (1965), подробно исследовавшие гемолитические процессы при ожоговых анемиях, пришли к выводу, что во многих случаях усиленное разрушение эритроцитов обусловлено возникновением антиэритроцитарных аутоантител; при наблюдавшихся ими 80 случаях послеожоговых анемий в 21 случае реакция Кумбса оказалась положительной. Эти данные находятся в соответствии с результатами исследований В. Н. Краинской-Игнатовой и Ю. П. Делевского, обнаруживших аутоагрессивные антилейкоцитарные антитела в сыворотке обожженных людей. Возникновение аутоантител во многих случаях ожоговой болезни В. П. Дыгин и Л. М. Клячкин объясняют тем, что ожоговая травма, приводящая к денатурации тканевых белков, сопровождается развитием аутоантигенов с последующей выработкой соответствующих аутоантител. Отмечая возможность аутоиммунизации, эти авторы не отвергают вероятности существования в плазме и других гемолитических факторов, но справедливо настаивают на необходимости иммунологических исследований при обследовании больных с тяжелыми ожогами.

Если повышение интенсивности гемолиза при ожоговой болезни не вызывает сомнений, то по вопросу о состоянии эритропоза при этом заболевании имеются разноречивые мнения. В. А. Бейер и Н. А. Белов, исследуя костный мозг при ожоговой болезни, обнаруживали во всех случаях угнетение эритропоза со сдвигом влево. Отмечалась задержка созревания нормобластов на полихроматофильной стадии. В то же время было уменьшено количество ретикулоцитов в периферической крови. Таким образом, имелись явные признаки подавления эритропоза. Мнение о снижении интенсивности эритропоза после ожогов высказывает и Р. Штаба. Между тем специальные экспериментальные исследования эритропоза при термических ожогах на крысах, проведенные В. С. Баркой и Г. И. Козинцом (1962) с помощью радиоактивных индикаторов, выявили усиление эритропоза при послеожоговой анемии. В упомянутых выше исследованиях эритрокинетики при ожоговой болезни, проведенных Б. В. Черниковым, получены различные значения эритропоза, что, возможно, и объясняет разногласия по этому вопросу. Однако в большинстве случаев эритропоз близок к нормальным значениям, имеющим место при нормальном уровне эритроцитов. Поскольку при ожоговой болезни количество эритроцитов заметно понижено, такой уровень эри-

тропоза указывает на некоторое понижение компенсаторной способности костного мозга.

При ожоговой анемии наблюдаются признаки некоторого дефицита железа — гипохромность эритроцитов и снижение уровня железа в плазме. Этот дефицит может быть вызван потерей железа, содержавшегося в эритроцитах, подвергшихся непосредственному воздействию ожога, потерями крови при хирургических вмешательствах и перевязках, усиленным потреблением железа поврежденными тканями.

Лечение послеожоговой анемии. Обычное лечение ожоговой болезни, подробно освещенное в литературе (Н. А. Федоров и соавт., С. В. Скуркович, 1955), является одновременно и лечением послеожоговой анемии. С точки зрения компенсации усиленного гемолиза и восстановления нормального уровня гемоглобина большое значение имеют трансфузии цельной крови. Поэтому можно вполне согласиться с Д. М. Гроздовым (1964) в том, что усиленный гемолиз после ожогов является веским основанием для переливания крови.

В случаях возникновения антиэритроцитарных аутоиммунных антител, выявляемых прямым тестом Кумбса, В. П. Дыгин и Л. М. Клячкин рекомендуют кортикостероидные гормоны — преднизолон и кортизон. При обнаружении значительного дефицита железа может возникнуть необходимость введения препаратов железа; однако в большинстве случаев оказывается достаточным железо, получаемое с переливаемой кровью.

Длительность анемического состояния связана с тяжестью и течением ожоговой болезни. После клинического выздоровления и заживления ожогов восстанавливаются и нормальные показатели крови. Лишь в случае возникновения аутоиммунной анемии может потребоваться еще некоторое время для ее ликвидации путем гормональной терапии.

Для иллюстрации течения и лечения тяжелой ожоговой болезни у детей приводим следующую историю болезни<sup>1</sup>.

Надя З., 4 лет, 28/II 1966 г. доставлена в стационар в тяжелом шоковом состоянии с диагнозом: термический ожог II—III степени спины, шеи, ягодиц, живота, груди, верхней трети бедра, обоих плеч, затылочной области головы.

При поступлении общее состояние крайне тяжелое. Ребенок вялый, ни на что не реагировал. Кожа и слизистые оболочки бледны. Пульс нитевидный. В течение первых трех суток проводились противошоковые мероприятия: переливалась цельная кровь (всего 800 мл), вводилась нативная плазма, раствор Рингера, 5% раствор глюкозы, новокаин, аминокептид, поливинол, полиглюкин. Все время 1—2 раза в неделю делались перевязки с мазью Вишневского и синтомициновой эмульсией, применялись антибиотики, сульфаниламидные препараты, поливитамины. В течение 10 дней девочка находилась под электрическим каркасом (поверхность тела оставалась открытой). Ожоговую поверхность смазывали со стороны спины эритроцитной массой.

Температура держалась в пределах 37,5—38,5°, иногда поднималась до 39° и выше, особенно после перевязок. Ожоговые поверхности нагнаивались, вследствие чего вновь накладывались повязки с мазью Вишневского. Постепенно ожоговая поверхность очистилась от гноя, кровотечения из ран прекратились.

В первое время переливали кровь малых сроков хранения, а 3 раза переливали кровь даже сразу же после ее забора. При этом было отмечено значительное улучшение ожоговой поверхности, она начала очищаться от некротических тканей, появилась краевая эпителизация. С 22/V 1966 г. трансфузии стали проводить реже и переливалась кровь более длительных сроков хранения. Состояние ребенка ухудшилось, усилилась бледность, ожоговая поверхность приняла грязно-серый цвет, ухудшилась краевая эпителизация. Лишь в конце первой декады состояния ребенка вновь улучшилось. 13/VI по просьбе матери девочка выписана домой.

Динамика изменения важнейших показателей крови в ходе ожоговой болезни у Нади З. характеризуется следующими данными 1/III: Hb 12,3 г%, лейкоцитов

<sup>1</sup> История болезни любезно предоставлена нам хирургом Б. В. Черниковым (Ижевск).



в 1 мм<sup>3</sup> 30 000; РОЭ 30 мм в час; 8/IV: Hb 5 г%, эритроцитов 1 600 000 в 1 мм<sup>3</sup>, л. 11 000; РОЭ 77 мм в час; 25/IV: Hb 4 г%, э. 1 200 000, л. 6200; РОЭ 54 мм в час; 23/V: Hb 11 г%, э. 3 360 000, л. 15 100; РОЭ 22 мм в час.

Произведенные 29/IV исследования эритрокинетики выявили значительное снижение средней длительности жизни эритроцитов — до 14 суток — и незначительное повышение эритропоза до 101 000 в 1 мм<sup>3</sup> в сутки. К 23/V длительность жизни эритроцитов заметно повысилась — до 29 суток, а эритропоз сохранился приблизительно на том же уровне и был равен 115 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки.

### 3. АНЕМИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Патогенез анемий, сопутствующих различным заболеваниям.** При многих заболеваниях — инфекционных, болезнях почек, печени, желудочно-кишечного тракта, коллагенных, злокачественных и других — развиваются анемии, патогенез и клиническое течение которых могут быть самыми различными. Так, при заболеваниях, вызванных внутриэритроцитарными паразитами, например малярийными, происходит непосредственное повреждение эритроцитов внедрившимися в них паразитами, вследствие чего возникает гемолитическая анемия со снижением уровня гемоглобина до 5—6 г%, анизоцитозом, пойкилоцитозом, эритроцитами с базофильной зернистостью, нормобластами в периферической крови. Под влиянием некоторых вирусных инфекций, в частности пневмонии, организм начинает вырабатывать антиэритроцитарные аутоантитела, также приводящие к тяжелой аутоиммунной гемолитической анемии. Как было показано в главе V, врожденные или приобретенные аномалии и некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта нарушают всасывание витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, в результате чего возникает мегалобластическая анемия. Глистные инвазии способны вызвать витамин- или железодефицитную анемию (см. главы IV и V). Почечная недостаточность, как было упомянуто в главе VI, нередко приводит к нарушениям эритропоза. Некоторые инфекции усиливают гемолиз, создают дефицит железа и могут даже вызвать гипоплазию костного мозга.

Таким образом, патогенез анемий при разных и даже одних и тех же заболеваниях может оказаться совершенно различным, нередко связанным с другими нарушениями в системе крови. Поэтому в большинстве случаев эти анемии правильнее рассматривать не по этиологическому принципу, т. е. не по вызвавшим их заболеваниям, а в соответствии с их патогенезом, как это было сделано в предыдущих главах при изучении анемий, обусловленных или усугубленных другими заболеваниями.

Однако при некоторых болезнях патогенез анемии бывает настолько сложным и комплексным, что их крайне трудно отнести к той или иной патогенетической группе. В таких случаях целесообразно рассматривать анемии в совокупности с вызвавшими их основными заболеваниями, которые в значительной мере определяют течение и пути лечения анемий. К этим заболеваниям относятся главным образом инфекции, почечная недостаточность, некоторые злокачественные заболевания.

**Анемии при инфекциях.** Инфекционные анемии еще недавно считались одними из наиболее распространенных видов анемий у детей. В настоящее время благодаря эффективному применению антибиотиков в терапии инфекций частота их значительно сократилась, но остается все же сравнительно высокой.

Тяжелые гемолитические анемии могут возникнуть при острых бактериальных, вирусных и паразитарных инфекциях. Такие анемии наблю-

даются при гнойной инфекции и сепсисе стрептококкового, стафилококкового или пневмококкового происхождения, особенно у детей раннего возраста. Острая гемолитическая анемия может явиться также следствием некоторых вирусных инфекций: вирусной пневмонии, инфекционного мононуклеоза, гриппа и т. п. Как уже было сказано, резкий гемолиз является следствием заражения внутриэритроцитарными паразитами при малярии, кала-азаре. Эти анемии почти всегда связаны с непосредственным воздействием бактерий или паразитов на эритроциты или же с вызванной вирусами аутоиммунизацией. Острые инфекции не бывают обычно длительными, после их ликвидации возвращается к нормальному состоянию и система крови.

Наибольшее значение для гематологии детского возраста имеют все еще широко распространенные анемии, связанные с хроническими инфекциями, как, например, пневмония, туберкулез, пиелит, бруцеллез и т. п. Эти инфекции могут привести к развитию анемии только в том случае, если они являются длительными или рецидивирующими. Wintrobe (1961) считает, что инфекция, длящаяся меньше месяца, как правило, не вызывает анемии. При хронических инфекциях анемии редко бывают тяжелыми, но длительное их течение может оказать отрицательное влияние на развитие ребенка.

П а т о г е н е з рассматриваемых анемий оставался долгое время неясным; не вполне выяснен он и в настоящее время. Частное сочетание у детей алиментарных дефицитных анемий с инфекциями привело к представлению об алиментарно-инфекционных анемиях, которое является, однако, неточным. Не подлежит сомнению, что при недостаточном или неправильном питании ребенок более подвержен всевозможным инфекциям, а инфекционные заболевания в свою очередь ухудшают общее состояние ребенка и сопровождаются потерей аппетита.

При желудочно-кишечных инфекциях может нарушаться всасывание из кишечника, что также усугубляет дефицит веществ, необходимых для образования эритроцитов. Более того, как было отмечено в главах IV и V, инфекции заметно увеличивают потребность в витамине В<sub>12</sub>, фолиевой кислоте и железе, что несомненно ухудшает течение витаминно- или железodefицитных анемий. Однако этиология и патогенез алиментарных и инфекционных анемий различны, и поэтому можно говорить о взаимном усугубляющем их влиянии друг на друга, но не о единой алиментарно-инфекционной анемии.

Хотя патогенез анемий при хронических инфекциях нельзя еще признать окончательно установленным, имеются основания полагать, что они вызваны сочетанием некоторого, не очень значительного, усиления интенсивности гемолиза со снижением эритропоэтической активности костного мозга. Bush и соавторы (1951), исследовавшие эритрокинетику при различных хронических инфекциях, обнаружили снижение длительности жизни эритроцитов, вызывающее усиление гемолиза. Reinhold (1954) отметил уменьшение длительности жизни эритроцитов при суставном ревматизме. Подробные исследования, проведенные в нашей лаборатории О. Г. Диндяном у детей, страдавших различными формами ревматизма, позволили установить, что продолжительность жизни эритроцитов при этих заболеваниях в 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 раза ниже нормальной, причем усиленное разрушение эритроцитов обусловлено содержащимися в плазме внеэритроцитарными гемолизирующими факторами неиммунного происхождения. Приблизительно такое же снижение длительности жизни эритроцитов было обнаружено Э. Г. Радзивилковской (1968) при инфекционно-

воспалительных процессах. Время полужизни, найденное методом переживания меченных  $\text{Cr}_{51}$  эритроцитов, оказалось равным 14—15 суткам.

Ослабление эритропоэза при хронических инфекциях связано с дефектами в синтезе гема, заключающимся в частичном подавлении способности железа проникать в молекулу протопорфирина. Это подтверждается повышенным содержанием свободного копропорфирина и протопорфирина в эритроцитах (Kramer и соавт., 1954) и копропорфирина в моче (Cartwright, 1946). Таким образом, снижение эритропоэтической активности костного мозга при хронических инфекциях является по существу нарушением метаболизма как железа, так и порфирина. Оно проявляется в снижении использования железа для синтеза гемоглобина, низком уровне его в сыворотке, уменьшении способности сидерофиллина плазмы связывать железо, вследствие чего резко снижается латентная железосвязывающая способность плазмы. Последнее обстоятельство может служить диагностическим отличием инфекционных анемий от железодефицитных, при которых сильно повышена латентная железосвязывающая способность плазмы. Принципиальное различие этих двух видов анемий заключается также в том, что при инфекциях, кроме кишечных, имеется не дефицит железа, а глубокое нарушение его использования для гемоглобинообразования, что подтверждается безрезультатностью терапии препаратами железа большинства инфекционных анемий.

Как уже было подчеркнуто в главе IV, при инфекциях усиливается абсорбция железа ретикуло-эндотелиальной системой в связи с его участием в некоторых иммунологических процессах. Этим, по-видимому, объясняется быстрое исчезновение из плазмы введенного внутривенно железа при инфекционных анемиях.

Сравнительно незначительное, обычно не более чем в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза, снижение длительности жизни эритроцитов, имеющее место при большинстве хронических инфекций, не вызвало бы заметного снижения уровня эритроцитов при нормальной компенсаторной функции костного мозга. Однако вследствие снижения способности костного мозга утилизировать железо для гемоглобинообразования он не в состоянии ответить адекватным усилением эритропоэза на повышенный распад эритроцитов, что и является причиной возникающей при хронических инфекциях анемии. Эта анемия имеет чаще всего нормоцитарный и нормохромный характер, но иногда при длительном ее течении обнаруживается легкий микроцитоз и гипохромность. Уровень гемоглобина колеблется обычно в пределах от 9 до 11 г%, с соответствующим снижением количества эритроцитов. Иногда отмечается незначительный анизоцитоз и пойкилоцитоз. Количество ретикулоцитов остается близким к норме. Отсутствует билирубинемия и другие признаки усиленного гемолиза, что объясняется незначительным снижением длительности жизни эритроцитов и уменьшением их количества; вследствие этого общее количество разрушающихся эритроцитов мало отличается от нормального. Количество лейкоцитов зависит от характера и течения основного заболевания.

В костном мозгу не отмечается признаков гипоплазии, он достаточно богат эритроидными клетками, количество которых остается чаще всего нормальным. Иногда наблюдается некоторый сдвиг красного ряда влево. В некоторых случаях усиливается гранулопоэз, что связано, вероятно, с основным заболеванием.

Клинические проявления анемии при инфекциях мало выражены, некоторое указание на развитие анемии дает лишь бледность ребенка; остальные клинические симптомы — общая слабость, потеря

аппетита, повышение температуры — в значительной мере определяются основным заболеванием. Некоторые изменения белкового спектра плазмы и содержания в ней микроэлементов, наблюдаемые при инфекционных анемиях (О. М. Лаго, 1967), также связаны преимущественно с основным заболеванием. Наиболее четким признаком инфекционной анемии, возникающим еще до начала снижения количества эритроцитов, является снижение уровня железа в плазме при малой латентной железосвязывающей способности. Этот признак удерживается некоторое время даже после нормализации показателей системы крови.

**Лечение инфекционных анемий** малоэффективно до тех пор, пока не ликвидировано основное заболевание. Введение железа обычно безрезультатно, поскольку оно в избытке содержится в тканях. Точно так же не приносит пользы и введение витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и других подобных антианемических препаратов. Применение их может оказаться целесообразным лишь в тех случаях, когда анемия является витамино- или железodefицитной, а сопутствующая инфекция усугубляет эту анемию. При падении уровня гемоглобина ниже 7—8 г%, перед хирургическими вмешательствами, при резком ослаблении ребенка приходится прибегать к поддерживающим трансфузиям крови. В. Лавкович и И. Кржеминьека-Лавкович (1967) указывают на то, что эти трансфузии оказывают дополнительное положительное влияние при дефиците белков, особенно альбуминов, который сопутствует обычно инфекциям. Несмотря на сообщения об усилении эритропоэза и синтеза гемоглобина при лечении инфекционных анемий препаратами кобальта (Berk и соавт., 1949) к применению этих препаратов следует относиться с некоторой осторожностью из-за их побочного действия — тошноты, рвоты и особенно возможности развития зоба (Wolf, 1957).

После ликвидации инфекционного процесса прекращается через некоторое время и анемия, если только она не связана с другими этиологическими моментами.

**Анемия при почечной недостаточности.** У детей с различными формами почечной недостаточности часто обнаруживается снижение уровня эритроцитов, нередко довольно значительное. Анемии встречаются при остром и хроническом гломерулонефрите, врожденных аномалиях почек, хроническом воспалении почечных лоханок, причем при разных формах почечной недостаточности патогенез их может несколько различаться. Однако ведущим фактором в развитии этих анемий является подавление эритропоэза, которое еще в 1954 г. установили Richet, Alagille и Fournier, продемонстрировавшие уменьшение количества эритробластов в костном мозгу и ретикулоцитов — в периферической крови при уремии. Одновременно с угнетением эритропоэза в большинстве случаев имеется также усиление гемолиза, иногда весьма значительное.

В дальнейшем снижение эритропоэза при различных заболеваниях почек было подтверждено многими исследованиями, проведенными путем введения в плазму радиоактивного железа, причем было показано также нарушение утилизации железа, усиливающее торможение эритропоэза (Desforges и Dawson, Josne и соавт., Loge и соавт., 1958, и др.). Хотя в настоящее время еще не уточнена причина уменьшения продукции эритроцитов при почечной недостаточности, было доказано, что здесь не имеют решающего значения токсические продукты обмена веществ, образующиеся вследствие расстройства нормальных функций почек (Ф. С. Драмнян, 1968). В то же время в связи с все большим признанием ведущей роли почечной ткани в образовании эритропоэтина следует

полагать, что на подавление эритропоэза при болезнях почек оказывает влияние уменьшение продукции эритропоэтинов (Jacobson с соавт., 1957; М. Г. Кахтелидзе и Л. С. Комаров, 1967; П. М. Альперин, В. А. Аграненко и Р. И. Родина, 1965; Nathan с соавт., 1964). Это подтверждается также отсутствием эритропоэтина в плазме людей, страдающих анемией вследствие заболеваний почек (Ф. С. Драмнян, 1968). О. И. Моисеева, Г. М. Рощина (1967) и другие авторы на основании экспериментальных исследований на крысах пришли к выводу, что поражения почек вызывают также появление ингибиторов эритропоэза, приводящих к снижению продукции эритроцитов.

Опыты с переливанием меченых эритроцитов показали, что в крови больного почечной недостаточностью несколько сокращается длительность жизни эритроцитов как здорового донора, так и самого больного (А. З. Цфасман и Л. Ш. Садулаев, 1968). В то же время эритроциты больного имеют нормальную продолжительность жизни в крови здорового реципиента (Loge с соавт., 1958; Joske с соавт., 1956; Chaplin и Mollison, 1953, и др.). Таким образом, доказано наличие внеэритроцитарного гемолитического фактора в крови больных почечной недостаточностью, причем степень гемолиза в известной мере усиливается параллельно тяжести заболевания. Как правило, этот гемолитический фактор не связан с иммунными процессами (Dacie, 1961), но в некоторых случаях, как показал Gasser (1957), при заболеваниях почек могут возникнуть аутоантитела, не только направленные против эритроцитов периферической крови, но и против клеток костного мозга. Почечные, желудочно-кишечные и носовые кровотечения, возникающие иногда при почечных заболеваниях, способствуют утяжелению анемии.

Таким образом, анемия при почечной недостаточности обусловлена сочетанием двух факторов: подавлением эритропоэза и повышенным разрушением эритроцитов. Это подтверждается детальными исследованиями эритрокинетики у детей, страдавших различными заболеваниями почек, проведенными в Институте педиатрии АМН СССР Н. В. Мызиной и В. В. Сагулкой.

Анемии при почечной недостаточности являются обычно гипохромными, реже — нормохромными, в большинстве случаев — нормоцитарными и лишь изредка — микроцитарными или макроцитарными. Отмечается анизоцитоз и незначительный пойкилоцитоз. Анемии наблюдаются практически у всех больных с выраженной почечной недостаточностью, причем уровень гемоглобина колеблется обычно в пределах от 8 до 9 г%; при тяжелой недостаточности он падает иногда до 4—5 г%. Количество ретикулоцитов, как правило, понижено, но в некоторых случаях бывает слегка повышено; оно зависит от степени подавления эритропоэтической функции костного мозга. Количество тромбоцитов нормально, за исключением редких случаев возникновения аутоантител против клеток костного мозга (Gasser, 1957). Число лейкоцитов нормально или нередко повышено.

В плазме крови наблюдается существенное снижение уровня железа и в то же время латентной железосвязывающей способности, а также снижение содержания меди. Изменяется белковый состав крови: наблюдается гипопротейнемия, гипоальбуминемия, увеличение  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций, тенденция к снижению  $\beta$ -глобулинов (Ф. С. Драмнян, 1968).

В костном мозгу может иметь место как острая эритроидная гипоплазия, так и гиперплазия в зависимости от формы анемии, но вне связи

со степенью азотемии (Gasser и соавт., 1955). В большинстве же случаев костный мозг остается нормальным или слегка гиперплазированным.

Установление диагноза анемии вследствие почечной недостаточности представляет известные трудности, так как анемия может развиться еще до проявлений заболеваний почек. Поэтому, если удастся исключить другие возможные причины анемии, следует провести тщательное нефрологическое исследование.

Поскольку течение анемии зависит от длительности тяжести основного заболевания, главное внимание должно быть направлено на восстановление функций почек. Обычная антианемическая терапия — препараты железа, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота, экстракты печени и т. п. — не дает результатов. Возможно только чисто симптоматическое лечение путем трансфузий крови при чрезмерном снижении уровня гемоглобина.

**Анемия при лейкозах у детей.** При всех формах лейкоза на той или иной стадии заболевания развивается анемия, неуклонно прогрессирующая по мере приближения к терминальной стадии, но временно смягчающаяся в периоды ремиссии. Анемия у больших лейкозов является настолько обычной, что может рассматриваться как практически неизбежное осложнение этого заболевания. Детальные исследования анемии при лейкозах проведены в Институте педиатрии АМН СССР Н. В. Мызиной, охватившие 95 детей, страдавших различными формами лейкоза, показали, что только в 10% многочисленных измерений количества эритроцитов и гемоглобина были обнаружены нормальные значения этих показателей. При этом почти все случаи, когда в результате измерений были получены нормальные величины числа эритроцитов и уровня гемоглобина, относились к периодам временной ремиссии. Степень анемии тесно связана с течением лейкоза, что наглядно подтверждается результатами исследований Н. В. Мызиной. В то время как при ремиссии 40% детей имели нормальное количество эритроцитов и лишь 25% — меньше 3 500 000 в 1 мм<sup>3</sup>, в периоды наибольшего обострения ни один ребенок не имел нормального уровня эритроцитов; у 56% детей количество эритроцитов было ниже 2 000 000 в 1 мм<sup>3</sup>, а у 15% — даже ниже 1 млн. в 1 мм<sup>3</sup>. Следует отметить, что действительное различие между состоянием красной крови в различных стадиях лейкоемического процесса еще значительнее, так как во время обострений особенно широко применяются переливания эритроцитарной массы, повышающие количество эритроцитов и гемоглобина. По образному выражению И. А. Кассирского и Г. А. Алексева, «анемия является как бы барометром лейкоемического процесса».

Анемии при лейкозах являются нормохромными и нормоцитарными с некоторой тенденцией к умеренному макроцитозу у отдельных детей. Иногда в периферической крови наблюдается полихроматофилия и появляются нормобласты. Проведенные Н. В. Мызиной исследования показали, что осмотическая резистентность эритроцитов при лейкозах у детей остается нормальной.

Вопрос о патогенезе анемий при лейкозах долгое время был неразрешенным и для объяснения причин возникновения этих анемий выдвигались различные гипотезы. В прежнее время было широко распространено мнение о механическом вытеснении эритропоэтических участков костного мозга разросшейся лейкобластической тканью (А. Н. Крюков, А. И. Абрикосов, Whitby и Britton и др.). Некоторыми авторами, например Д. Н. Яновским, Г. В. Кругловой, выдвигалась гипотеза о развитии анемии в результате подавления эритропоэза след-

ствие патологической направленности кроветворения — утраты способности гемоцитобластов дифференцироваться в сторону эритропоэза.

Лишь в последние годы благодаря появлению количественных методов исследования эритрокинетики вопрос о патогенезе анемий при лейкозах начал постепенно проясняться. Исследованиями продолжительности жизни эритроцитов у больных лейкозом, которые проводили методом аутотрансфузии меченых эритроцитов Berlin, Lawgense и Lee (1954), Friedmann, Radochova и соавт., выявлено сокращение длительности жизни эритроцитов, а следовательно, отмечена существенная роль гемолитических процессов в развитии анемий при лейкозах.

Проведенные в Институте педиатрии АМН СССР подробные исследования эритрокинетики при лейкозах у детей (Е. Н. Мосягина и Н. В. Мызина, 1962, 1965) показали, что у детей, страдающих различными формами лейкоза, в подавляющем большинстве случаев наблюдается повышенное разрушение эритроцитов, являющееся ведущим фактором в развитии анемий. При этом длительность жизни эритроцитов зависит в значительной мере от течения лейкемического процесса, резко снижаясь в периоды обострений. В большинстве случаев она понижена в 2—3 раза по сравнению с нормальной.

Основные причины усиления гемолиза связаны, по-видимому, с внеэритроцитарными факторами; в эритроцитах больных лейкозом не обнаруживаются никаких аномалий. Убедительным подтверждением этого предположения является пониженная в равной мере средняя длительность жизни перелитых больным лейкозом собственных эритроцитов и эритроцитов здоровых доноров. Это указывает на то, что в крови больных лейкозом содержатся гемолитические внеклеточные факторы, вызывающие преждевременное разрушение эритроцитов.

У взрослых людей, страдающих лейкозом, особенно лимфолейкозом, часто наблюдается возникновение симптоматических аутоиммунных анемий, обусловленных антиэритроцитарными аутоиммунными антителами (В. П. Дыгин, Dameshek и Schwartz, Videbaek). Однако у детей аутоиммунизация возникает при лейкозах крайне редко. Из нескольких сотен детей с лейкозами, находившихся в течение последнего десятилетия в клинике Института педиатрии АМН СССР, только у четырех были выявлены антиэритроцитарные аутоантитела (Е. М. Фатеева и Н. В. Мызина). Следовательно, у детей усиленный гемолиз при лейкозах обусловлен гемолитическими факторами крови неиммунного происхождения; по мнению И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, они связаны с интоксикацией.

По вопросу о состоянии эритропоэза у больных лейкозом существуют различные мнения: в то время как одни авторы указывают на подавление эритропоэза при лейкозах (например, Wasi и Block, 1961), другие считают его нормальным или даже повышенным (Lambers и Kloss; Berlin, 1951; Dameshek и Gunz, 1958). Наши исследования эритропоэза у детей, страдавших разными формами лейкоза, показали, что встречаются почти в равных пропорциях случаи пониженного, нормального и несколько повышенного эритропоэза. Значительное подавление эритропоэза отмечалось, как правило, при резких обострениях и в терминальной стадии заболевания. Однако большая доля (свыше 60%) случаев повышенного и нормального эритропоэза еще не свидетельствует о нормальном состоянии кроветворения у детей, больных лейкозом, так как этот эритропоэз имеет место при значительно пониженном количестве эритроцитов. На такое же снижение уровня эритроцитов нормальный костный мозг отве-

тил бы намного более резким усилением эритропоэза, чем при лейкозах. Этим объясняются и в известной мере объединяются высказывания различных авторов об интенсивности эритропоэза у больных лейкозом. При лейкозах несомненно часто наблюдается нормальный и повышенный эритропоэз, но во всех случаях эритропоэз является существенно нарушенным, так как продукция эритроцитов ниже той, которую мог бы обеспечить при столь же низком уровне гемоглобина нормально функционирующий костный мозг.

Таким образом, в основе патогенеза анемий при лейкозах у детей лежит усиление гемолиза, вызванное сокращением длительности жизни эритроцитов под влиянием внеэритроцитарных гемолитических факторов неиммунного происхождения, и нарушение компенсаторной эритропоэтической функции костного мозга.

Лечение анемий при лейкозах неразрывно связано с лечением основного заболевания. Как уже было отмечено, при ремиссиях увеличивается продолжительность жизни эритроцитов, благодаря чему смягчается анемия. Однако применение антилейкемических препаратов — 6-меркаптопурина и антагонистов фолиевой кислоты — может привести к подавлению пролиферации не только лейкозных, но и эритроидных клеток костного мозга, т. е. к нарушениям эритропоэза. Антагонисты фолиевой кислоты способны в некоторых случаях вызвать картину мегалобластического кроветворения (Тгоур и соавт., 1960).

Различные виды антианемической лекарственной терапии не только бесполезны, но даже иногда и вредны, так как могут усилить интенсивность лейкоемического процесса, например в случае введения фолиевой кислоты. Спленэктомия редко дает существенный положительный эффект при лейкозах, хотя в ряде случаев облегчает анемию (Berlin, 1961). Вопрос о спленэктомии можно ставить лишь при значительном увеличении и резком усилении гемолиза. У детей в редких случаях возникновения антиэритроцитарных аутоантител приходится применять принятые для терапии иммунных анемий кортикостероиды и АКГГ. Однако использовать их нужно с известной осторожностью, учитывая особую подверженность больных лейкозом всевозможным инфекциям. Часто встречающиеся у больных лейкозом явные и неявные геморрагии, несомненно, утяжеляют анемию. Поэтому необходимо по возможности раньше обнаруживать кровотечения и принимать меры к их ликвидации. Так как здесь обычно играет большую роль тромбоцитопения, прибегают иногда к переливанию тромбоцитарной массы.

Однако основной терапией анемий при лейкозах являются систематические трансфузии крови или предпочтительнее эритроцитарной массы. Трансфузии целесообразнее производить в небольших количествах, но по возможности чаще. Уровень гемоглобина следует поддерживать минимально допустимый с точки зрения обеспечения терпимых условий существования ребенка.

Приводим следующую историю болезни.

Л., 7 лет, болел острым гемоцитобластозом. Мальчик от молодых здоровых родителей, родился в срок. Рос и развивался нормально. Перенес коклюш, эпидемический паротит, скарлатину. Часто болел ангинами. Настоящее заболевание развивалось постепенно. В октябре 1960 г. ухудшился аппетит, появилась слабость. Анализ крови без особых изменений.

В начале ноября отмечалось повышение температуры до  $37,5^{\circ}$ , что сопровождалось умеренными болями в суставах. В течение последующих  $1\frac{1}{2}$  месяцев наблюдались периодические подъемы температуры, сопровождавшиеся болями в суставах. Был заподозрен ревматизм и мальчик направлен на стационарное лечение. При исследова-



нии крови выявлена анемия: гемоглобина 8,3 г%, эритроцитов 2 250 000; РОЭ 55 мм в час; в формуле — до 37% молодых форм миелоидного ряда; в миелограмме — 67% гемоцитобластов и миелобластов.

На основании этих данных был поставлен диагноз острого лейкоза; 5/1 1962 г. мальчика поместили в Институт педиатрии АМН СССР. При поступлении общее состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, бледные, с желтушным оттенком. Лимфатические узлы умеренно увеличены. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке. Печень на 5 см ниже реберной дуги, селезенка — на 3,5 см.

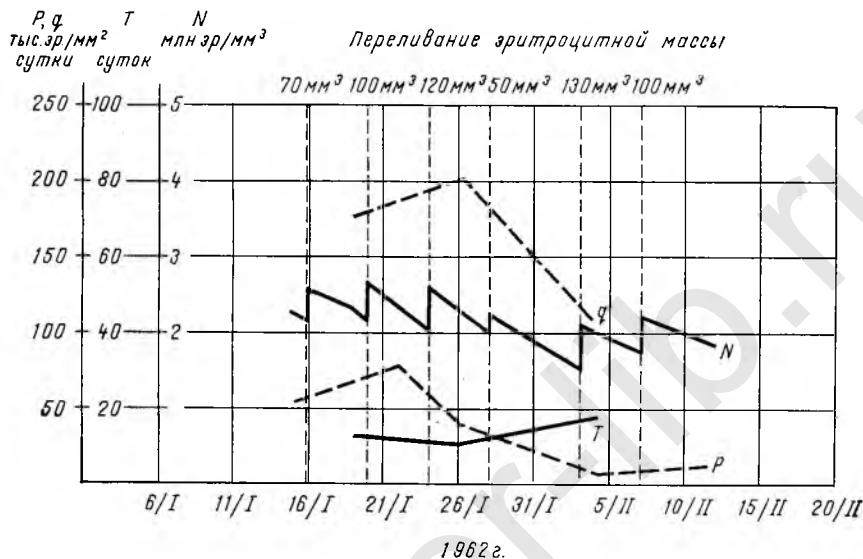


Рис. 31. Эритрокинетика ребенка, больного лейкозом.

Анализ крови от 6/1 1962 г.: Нб 6,6 г%, эр. 1 990 000, л. 3000, м. 3%, п. 1%, с. 5%, лимф. 10%, микромиелобластов — 81%; РОЭ 20 мм в час. Осмотическая резистентность по Лимбекку: минимальная — 0,44, максимальная — 0,28. Диаметр эритроцитов 7,6 мк, сферический индекс 3,5. Реакция Кумбса отрицательная.

Проводилось лечение рутином, аурентином, 6-меркаптопурином. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка ухудшалось. Мальчик стал вялым, ухудшился аппетит, появились носовые кровотечения, рвота с примесью крови, стул стал жидким, также с примесью крови. Состояние мальчика с каждым днем ухудшалось, и ребенок погиб 3/III 1962 г.

Эритрокинетика представлена на рис. 31. Как видно из рис. 31, у ребенка был резко повышен гемолиз ( $q$ ), достигавший 200 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки, при длительности жизни эритроцитов ( $T$ ), сниженной до 11—18 суток. В то же время вследствие поражения кроветворения костный мозг не мог компенсировать усиление гемолиза повышенным эритропозом. Если вначале эритропоз ( $v$ ) держался вблизи нижних границ нормы, то затем по мере ухудшения состояния ребенка он все более и более снижался и упал к концу представленного на рисунке периода до 20 000 эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> в сутки. Вследствие того что интенсивность разрушения эритроцитов намного превышала эритропоз, количество эритроцитов ( $N$ ) должно было непрерывно и быстро снижаться. Однако количество эритроцитов искусственно поддерживалось на уровне около 2 000 000 путем систематических переливаний эритроцитарной массы.

**Тиреопривная анемия.** Гормон щитовидной железы — тиреодин — играет важную роль в кроветворении вследствие его стимулирующего влияния на окислительные процессы и обмен веществ (И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1962). Известно, что у тиреоидэктомированных животных возникает анемия, легко излечиваемая препаратами щитовидной железы. Эта анемия связана, по-видимому, с замедлением окислительных процессов. Поэтому и у детей при нелеченном гипотиреозе может раз-

виться анемия. Эта обычно нормоцитарная или макроцитарная анемия является сравнительно легкой, с уровнем гемоглобина 8—11 г% и количеством эритроцитов от 3,5 до 4,5 млн. в 1 мм<sup>3</sup>. Наблюдается гипоплазия костного мозга, что указывает на гипорегенераторный характер анемии. Отмечается желтый цвет кожи, который, однако, связан при гипотиреозе не с усиленным гемолизом, а с каротинемией (Smith, 1960). Основным методом лечения является введение тиреоидина в дозах, необходимых для компенсации гипотиреоза. При нередко встречающемся сочетании анемии вследствие гипотиреоза с железодефицитной анемией, которое характеризуется микроцитозом и гипохромией эритроцитов, необходима дополнительная терапия препаратами железа.

#### 4. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

**Сущность и патогенез.** Особое место среди различных анемических состояний занимает пароксизмальная ночная гемоглобинурия — единственная известная в настоящее время анемия, обусловленная аномалиями эритроцитов, генетические корни которой до сих пор не удалось установить. Особенностью этого заболевания является также то, что характерный для нее интенсивный внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией происходит не постоянно, а отдельными резкими приступами во время сна или сразу же после него. Эта особенность и определила название болезни, хотя оно и не вполне точно, так как усиленный гемолиз связан не с ночным временем, а со сном, независимо от времени суток.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия была впервые подробно описана в 1928 г. Masciafaва, а затем в 1931 г. Micheli, вследствие чего ее часто называют болезнью Макиафава — Микели; однако первые сообщения о ней были опубликованы значительно раньше другими авторами. Эта болезнь встречается весьма редко, особенно у детей. В зарубежной литературе описаны лишь единичные случаи заболеваний у детей (McDougal и соавт., 1959; Pierce и Aldrich, 1943), а в отечественной — только один случай, диагностированный в Институте педиатрии АМН СССР (А. И. Евдокимова и Д. А. Торубарова, 1965).

Этиология и патогенез ночной гемоглобинурии остаются до настоящего времени неясными. Несмотря на то что эта анемия является приобретенной, отсутствие в неосложненных случаях антиэритроцитарных аутоантител позволяет отрицать иммунный ее патогенез (Г. Б. Берлинер, 1964). Попыты с переливанием эритроцитов, меченных радиоактивным хромом, показали, что анемия несомненно связана с внутриэритроцитарными дефектами. Длительность жизни эритроцитов пациентов, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией, сокращена как в крови самих больных, так и в крови здоровых реципиентов, в то время как эритроциты здоровых доноров циркулируют нормальное время в крови больных (И. Ф. Корчмару, 1966).

Разрушение патологических эритроцитов происходит в нормальной плазме с участием ее естественных гемолитических факторов, включая комплемент, тромбин и пропердин. Механизм действия этих факторов окончательно еще не выяснен. Высказываются предположения, что тромбин разрушает ингибитор гемолиза, пропердин сенсibiliзирует эритроцит, фиксируясь на его поверхности, а непосредственное лизирующее действие оказывает третий компонент комплемента в присутствии ионов

магния (Ю. И. Лорие и Л. Д. Орлова, 1963). Усиление гемолиза во время сна может быть связано в известной мере с ацидозом, поскольку гемолиз *in vitro* эритроцитов больного нормальной сывороткой усиливается при ее подкислении. На этом основан кислотно-сывороточный тест Хэма (Наш, 1950), при котором ночная гемоглобинурия проявляется усилением гемолиза эритроцитов в подкисленной нормальной сыворотке при 37°. Дополнительное увеличение интенсивности гемолиза *in vitro* имеется при добавлении тромбина (Crosby, 1950). Chrobak и Brabec (1965) рекомендуют для повышения точности теста добавлять к 1 мл подкисленной сыворотки 0,5 мл исследуемых эритроцитов.

Различные аномалии эритроцитов при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, способные привести к сокращению длительности их жизни, были обнаружены как отечественными, так и зарубежными исследователями. Так, В. П. Теодорович и Г. Б. Берлинер (1964), а также С. М. Дульцина (1967) выявили при электронномикроскопическом изучении эритроцитов в периоды гемоглобинурийных кризов пятнистость в их строме и разрывы мембраны. Этими, а также другими авторами отмечены отклонения от нормы в составе жирных кислот и фосфолипидов эритроцитов и понижение их ацетилхолинэстеразной активности. И. С. Асриан (1968) установила некоторые аномалии ферментных систем эритроцитов. Однако роль различных аномалий эритроцитов в патогенезе пароксизмальной ночной гемоглобинурии остается все же недостаточно ясной.

Наряду со снижением длительности жизни эритроцитов в патогенезе этой анемии большое значение имеет снижение гемопоэтической активности костного мозга. Ю. И. Лорие и Л. А. Данилова (1964) на основании проведенного ими детального гистологического исследования костного мозга считают, что по мере прогрессирования заболевания происходит замедление созревания всех трех ростков кроветворения и в конечном счете может наступить диффузная гипоплазия костного мозга. В то же время гистологическое исследование селезенки и лимфатических узлов обнаруживает элементы экстрамедуллярного кроветворения в виде очагов эритронормобластической гиперплазии.

**Клиника и лечение.** Болезнь начинается постепенно, она проявляется анемией и первыми приступами гемоглобинурии, обнаруживаемыми по темному, черно-красному цвету мочи. В некоторых случаях отмечается бурное начало заболевания, но эти случаи связаны, вероятно, с поздним его диагнозом.

Больные пароксизмальной ночной гемоглобинурией слегка желтушны, легко утомляются, жалуются на головную боль и боль в животе и пояснице, во время гемолитических кризов повышается температура. Селезенка и печень слегка или умеренно увеличены. Несмотря на значительный гемосидероз почек, у больных не обнаруживаются признаков функциональной недостаточности почек. Интенсивный внутрисосудистый гемолиз вызывает характерные для болезни Маркиафава — Микели гемоглобинемию, гемоглобинурию и гемосидеринурию. В отличие от холодовой гемоглобинурии эти явления не связаны с охлаждением организма. От гемоглобинурий при аутоиммунных гемолитических анемиях они могут быть дифференцированы отрицательной реакцией Кумбса, наличием дефектов эритроцитов и значительно меньшим усилением костномозгового кроветворения.

Характерной чертой пароксизмальной ночной гемоглобинурии является подверженность больных различным инфекциям и наличие различных аллергических проявлений.

По мере прогрессирования болезни развивается анемия, особенно выраженная в периоды гемолитических кризов, когда количество эритроцитов падает нередко до 1—2 млн. в 1 мм<sup>3</sup>, а уровень гемоглобина — до 3—6 г%. В периоды между кризами количество эритроцитов повышается до 3—3,5 млн. в 1 мм<sup>3</sup>, а гемоглобина — до 8—10 г%. Анемия имеет, как правило, нормохромный характер; отмечается макроцитоз и небольшая полихроматофилия. Даже в ранних стадиях болезни, когда костный мозг богат клетками красного ряда, интенсивность эритропоэза значительно ниже, чем при пролиферативных гемолитических анемиях, и ретикулоцитоз остается умеренным — до 100—200<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. В крови отсутствуют сфероциты и осмотическая резистентность эритроцитов сохраняется нормальной. Билирубин сыворотки слегка повышен, но не превышает 3 мг%.

Подавление белого ростка костного мозга приводит к нейтропенической лейкопении. Уменьшается также количество тромбоцитов, иногда довольно значительно. Количество лимфоцитов остается нормальным, что на фоне лейкопении приводит к относительному лимфоцитозу.

Парадоксальным является сочетание тенденций к геморрагиям и к тромбозам (в том числе и мозговым) в системной и портальной циркуляции. Ю. И. Лорие и Л. Д. Орлова (1963) считают причинами тромбозов поступление в кровь большого количества продуктов распада эритроцитов, склонность к гиперкоагуляции, присущую больным ночной гемоглобинурией, и использование при их лечении кортикостероидных гормонов. В целях профилактики тромботических осложнений А. А. Лавров (1968) рекомендует применение антикоагулянтов при первых же проявлениях клинических признаков тромбоза.

Характерным является обмен железа при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, при которой больной теряет с мочой большое количество железа, во много раз большее, чем в норме. Хотя эта потеря частично компенсируется усиленным всасыванием железа из кишечника и трансфузиями эритроцитарной массы, уровень сывороточного железа после стихания гемолитических кризов значительно понижен — до 50—100 мкг% и даже ниже. Снижается также общая и латентная железосвязывающая способность плазмы крови, что объясняется недостаточным синтезом белка — трансферрина в печени. Недостаток трансферрина ограничивает гипосидеремия в периоды кризов с интенсивным внутрисосудистым гемолизом (Ю. И. Лорие и соавт., 1968; И. Ф. Корчмару и соавт., 1967).

Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии представляет большие трудности, так как до сих пор еще не разработана патогенетическая терапия этого заболевания. Основной симптоматической терапией являются систематические трансфузии. Переливание цельной крови нецелесообразно, так как усиливает гемолитические факторы плазмы; наилучшие результаты дает предложенное Dacil в 1948 г. переливание трижды отмытых эритроцитов. При развитии анемии с признаками дефицита железа показано назначение анаболических гормонов в сочетании с малыми дозами препаратов железа. Спленэктомия неэффективна и опасна, во многих случаях она заканчивалась летально.

Течение пароксизмальной ночной гемоглобинурии хроническое, различной тяжести, временами с ухудшениями, вызванными преимущественно инфекциями. Смерть наступает от анемии, тромбозов, инфекций. Однако описаны случаи большой продолжительности болезни и даже спонтанного выздоровления (Smith, 1960). Диагноз ставится на основании описанных выше симптомов и кислотно-сывороточного теста Хэма.

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

## 1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Данные, характеризующие вид анемии. Почти ювелирная тонкость многих из созданных за последние десятилетия методов гематологических исследований позволила в значительной мере уточнить и упростить задачу установления диагноза заболеваний системы крови у детей. Особенно большое значение имеет своевременный и правильный диагноз анемических состояний, так как терапия их весьма специфична, а успех лечения во многом зависит от своевременного его начала. В то же время неправильно поставленный диагноз и начатое в связи с этим неправильное лечение могут принести большой вред. Так, например, лечение препаратами железа, абсолютно необходимое при тяжелой железодефицитной анемии, не только бесполезно, но и опасно при талассемии, при которой избыток железа в организме лимитирует в конечном счете поддерживающую трансфузионную терапию. Широко распространенная терапия препаратами печени нерациональна при всех анемиях детского возраста, кроме витаминдефицитных. Дающая поразительный эффект при наследственном сфероцитозе спленэктомия бессмысленна и даже вредна при некоторых других анемиях. Необходимость возможно раннего диагноза определяется также и тем, что лечение, начатое до установления диагноза, может затемнить картину болезни и затруднить его уточнение в дальнейшем (Zuelzer, 1957).

Немного можно назвать областей медицины, в которых количественные лабораторные исследования играли бы столь значительную роль, как в гематологии. Еще более 10 лет назад Cazal (1957) образно сказал: «Гематология уже не является искусством, даже «изящным искусством» по значению описательной морфологии и живописных изображений; она становится точной наукой, сопровождаемой целой вереницей цифр и символов». Тем не менее и в настоящее время для дифференциального диагноза анемий детского возраста далеко не всегда достаточны одни лишь результаты лабораторных исследований, какими бы разносторонними и точными они ни были. Диагноз может быть ответственно поставлен только на основании тщательного врачебного анализа всей совокупности данных о больном ребенке, при котором приходится полностью или частично учитывать следующие факторы:

- 1) общее физическое состояние ребенка, его возраст, анамнестические данные;
- 2) данные семейного анамнеза, а для новорожденных также сведения о течении беременности и родов;
- 3) морфология и физические свойства эритроцитов;
- 4) биохимия и цитохимия эритроцитов;

- 5) данные эритрокинетики, в том числе исследований пунктатов костного мозга;
- 6) результаты исследований плазмы крови, кала и мочи;
- 7) иммунологические показатели крови;
- 8) тип гемоглобина;
- 9) явные и скрытые кровотечения;
- 10) результаты лечения различными антианемическими препаратами.

Рассмотренные в предыдущих главах основные характерные черты и патогенез различных анемических состояний позволяют оценить и подытожить значение показателей системы крови и результатов обследования ребенка для дифференциальной диагностики анемий детского возраста.

**Морфология и физические свойства эритроцитов.** Первым показателем, сразу же определяющим степень тяжести анемии, являются количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  и уровень гемоглобина (в г%), конечно, по сравнению со значениями этих показателей, нормальными для данного возраста (см. главу I). Незначительное понижение количества эритроцитов имеется при железодефицитных анемиях, в большинстве случаев инфекционных анемий, при гетерозиготных гемоглобинопатиях и некоторых аномалиях гемоглобина, не вызывающих тяжелой анемии даже в гомозиготном состоянии, при компенсированном наследственном сфероцитозе в случаях умеренного сокращения длительности жизни эритроцитов. При остальных видах анемий, как правило, имеет место резкое снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, иногда вплоть до значений, не совместимых с жизнью.

Понижение уровня гемоглобина более значительное, чем снижение количества эритроцитов т. е., другими словами, уменьшение содержания гемоглобина в эритроцитах является признаком гипохромных анемий. Наиболее распространенным критерием гипохромности является низкий цветной показатель, меньше 0,8, но более правильной характеристикой может служить уменьшение среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (ниже 20 пг) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (ниже 30%). Подавляющее большинство случаев гипохромности эритроцитов относится к железодефицитным анемиям, но гипохромия наблюдается также при талассемии и некоторых других гемоглобинопатиях, при свинцовом отравлении, при дефиците пиридоксина.

Исключительно большое диагностическое значение имеют отклонения от нормы размеров, формы и окраски эритроцитов. Эти отклонения были описаны в главе I, в которой, однако, не могло быть проанализировано их клиническое значение, поскольку еще не были рассмотрены характерные черты различных анемий. Эритроциты подразделяют в зависимости от их объема, устанавливаемого надежнее всего при помощи гематокрита, на микроцитарные (объем менее  $80 \text{ мк}^3$ ), нормоцитарные (объем  $80\text{—}95 \text{ мк}^3$ ) и макроцитарные (объем более  $95 \text{ мк}^3$ ). Несмотря на несомненную правильность классификации эритроцитов по их объему, их часто различают не по этому признаку, а по величине диаметра, считая, что эритроцит является микроцитом при диаметре меньше  $6,5 \text{ мк}$ , нормоцитом — при диаметре  $6,5\text{—}8,5 \text{ мк}$  и макроцитом — при диаметре более  $8,5 \text{ мк}$ . Такое деление в известной мере оправдано, с одной стороны, легкостью и удобством определения диаметров непосредственно по окрашенным мазкам крови, а с другой стороны, тем, что во всех случаях, кроме сфероцитоза и лептоцитоза, большому диаметру эритроцита соответствует и большой его объем.

Микроцитоз тесно связан с гипохромностью; поэтому он характерен для тех же анемий, при которых имеется гипохромность эритроцитов. В костном мозгу при этих заболеваниях также отмечается увеличение количества нормобластов и нормоцитов малого диаметра. При этом хроматин ядер конденсирован и густо окрашен.

Макроцитоз встречается преимущественно при  $B_{12}$  и фолиевоедефицитных анемиях, т. е. при мегалобластическом кроветворении. Сравнительно редко, особенно у детей, наблюдается макроцитоз на почве заболеваний печени и при некоторых формах тиреопривных анемий. Не следует забывать, что, кроме того, макроцитоз характерен в норме для первых недель жизни ребенка. При резко усиленном эритропоэзе возможен умеренный макроцитоз, вызванный увеличением количества ретикулоцитов, обладающих большим диаметром и объемом, чем зрелый эритроцит. Подобное увеличение среднего диаметра эритроцитов иногда отмечается при аутоиммунных анемиях, которые чаще всего бывают нормоцитарными.

Анизоцитоз встречается при многих формах анемии. Особенно выражен он при острых гемолитических анемиях, гипопластической анемии, талассемии, анемии при лейкозах, но большого клинического и прогностического значения не имеет. В отличие от анизоцитоза пойкилоцитоз является неблагоприятным признаком и свидетельствует о тяжелом течении анемии. Особенно резкий пойкилоцитоз бывает при большой талассемии. Признаком тяжелой гемолитической анемии является также появление шизоцитов; они встречаются в большом количестве при ожоговой болезни.

Своеобразным проявлением пойкилоцитоза являются репейниковые эритроциты («Buss cells»), которые специфичны при почечной недостаточности (Schwartz и Motto, 1949).

Они встречаются в количестве 2—6% и в нормальных условиях у детей первых трех месяцев жизни; количество их может значительно возрасти при тяжелой анемии. Близкие по форме этим клеткам — акантроциты были описаны при целиакии (Bassen и Kornzweigt, 1950).

Сфероциты особенно характерны для наследственной сфероцитарной анемии, даже получившей свое наименование по этим клеткам. Они встречаются в ряде случаев и при других заболеваниях системы крови — приобретенных гемолитических анемиях, лейкозах; большое количество сфероцитов является одним из главных отличительных признаков гемолитической болезни новорожденных на почве АВ0-несовместимости.

Овальная форма эритроцитов представляет собой наиболее яркий симптом наследственной овалоцитарной анемии. Однако овальные эритроциты встречаются и при других анемиях, особенно при талассемии, тяжелой железодефицитной, инфекционной, наследственной несфероцитарной анемиях и при лейкозах.

Мишеневидные эритроциты всегда отмечаются при талассемии, но не являются патогномоничными для этого заболевания. Они встречаются при многих патологических состояниях: при обтурационной желтухе (Smith, 1960), при тяжелых железодефицитных анемиях, после спленэктомии и особенно при гемоглобинопатиях S, C и E и у двойных гетерозиготов с аномалиями гемоглобина. Близкие к мишеневидным клеткам тонкие лептоциты наблюдаются при талассемии и при гипохромных анемиях.

Серповидноклеточные эритроциты являются патогномоничными для серповидноклеточной анемии, как в гомозиготной, так и в гетерозиготной форме, а также при сочетании серповидности с другими аномалиями гемоглобина у двойных гетерозиготов.

Повышенное количество сидероцитов в периферической крови наблюдается нередко при свинцовом отравлении, при некоторых других токсических анемиях, при гемолитической болезни новорожденных, сфероцитозе, аутоиммунных анемиях, при почечной недостаточности.

Наличие телец Гейнца в крови свидетельствует о повреждениях эритроцитов: их появление представляет собой первый признак возникновения ферментодифицитной анемии. Они встречаются также при гемолитических анемиях, при лейкозах, после спленэктомии.

Тельца Жолли и кольца Кабо, представляющие собой своеобразные включения в эритроциты, не имеют существенного диагностического значения; встречаются они при гемолитических анемиях, свинцовом отравлении, анемии при лейкозах.

Появление полихроматофильных эритроцитов (полихромазия), являющихся показателем высокой эритропоэтической активности костного мозга, наблюдается при регенераторных гемолитических анемиях, после введения витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты при витаминодифицитных анемиях, после острых кровопотерь. Таково же диагностическое и прогностическое значение ретикулоцитоза.

Базофильная зернистость указывает на некоторые нарушения костномозгового кроветворения. Особенно часто встречается она при свинцовом отравлении, но наблюдается также и при других хронических анемиях — железодефицитной, малой талассемии, анемии при лейкозах.

Появление нормобластов и эритробластов в периферической крови является наиболее ярким признаком гемолитической болезни новорожденных, которую поэтому называют иногда эритробластозом. Встречаются они и при других гемолитических анемиях с большим потенциальным эритропоэзом, а также при остром лейкозе. В небольшом количестве наблюдаются они и в норме у детей первых дней жизни.

Наряду с морфологией эритроцитов, имеющей первостепенное диагностическое значение, важные данные для диагноза анемий могут быть получены путем исследования резистентности эритроцитов *in vitro*. Понижение как минимальной, так и максимальной осмотической резистентности является одним из основных признаков наследственной сфероцитарной анемии. Понижена она также при АВ0-гемолитической болезни новорожденных. При наследственной несфероцитарной анемии, при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и в некоторых случаях острых приобретенных анемий осмотическая резистентность неинкубированной крови нормальна, но понижается после 24-часовой инкубации при температуре 37°. Осмотическая резистентность повышена при серповидноклеточной анемии, гемоглобинопатии С и некоторых смешанных гемоглобинопатиях, в некоторых случаях железодефицитной анемии. При талассемии минимальная осмотическая резистентность близка к нормальной, но значительно повышена максимальная.

Механическая резистентность эритроцитов, как и осмотическая, значительно понижается по сравнению с нормой при наследственном сфероцитозе. Понижается она также при серповидноклеточной анемии, талассемии, некоторых приобретенных гемолитических анемиях и витаминодифицитных анемиях.

Повышенный аутогемолиз характерен для наследственного сфероцитоза, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, наследственной несфероцитарной анемии (Young и соавт.). У больных наследственным сфероцитозом аутогемолиз значительно замедляется, если перед инкубацией в кровь добавляется глюкоза.



**Эритрокинетика.** Если еще недавно лабораторные гематологические исследования были в основном морфологическими, то в последние годы все большее внимание уделяется эритрокинетике, т. е. количественным измерениям интенсивности образования и разрушения эритроцитов и длительности их жизни. Эритрокинетические исследования представляют исключительно большую ценность для диагноза анемических состояний, так как их результаты дают непосредственные указания относительно патогенеза анемии, обусловлена ли она повышенным гемолизом, подавлением эритропоэза или сочетанием обоих этих неблагоприятных факторов (Е. Н. Мосягина, 1967). Поскольку эритрокинетическими измерениями определяются эффективный и потенциальный эритропоэз и действительная и кажущаяся интенсивность гемолиза, они позволяют четко подразделить все анемии на несколько резко разграниченных классов.

Анемии с усиленной костномозговой активностью можно назвать пролиферативными (Finch и Noyes, 1961). Они характеризуются эритроидной гиперплазией костного мозга с большим количеством ядерных клеток, с резким уменьшением миелоидно-эритроидного отношения, несмотря на одновременную активизацию гранулопоэза. Эти анемии обусловлены сокращением длительности жизни эритроцитов, приводящим к значительному усилению гемолитических процессов. Проллиферативные анемии следует разделить на две группы. В первой из них пропорционально потенциальному эритропоэзу увеличивается и эффективный эритропоэз. К этой группе относится большинство гемолитических анемий: наследственные сфероцитарная и несфероцитарная анемия, а также овалоцитоз, анемии, вызванные ферментными аномалиями эритроцитов, гемолитическая болезнь новорожденных, аутоиммунные анемии, анемии при кровопотерях в период до исчерпания запасного фонда железа в организме. При анемиях второй группы, несмотря на резко увеличенный потенциальный эритропоэз, понижен или близок к норме действительный, эффективный эритропоэз, что приводит к развитию тяжелой анемии. Такие условия имеются при дефиците витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и некоторых других витаминов, а также при талассемии. При этих анемиях, естественно, наблюдается и несоответствие между действительным и кажущимся гемолизом. Кажущийся гемолиз, измеряемый количеством продуктов распада эритроцитов, значительно больше действительного, так как часть эритроидных клеток погибает в костном мозгу, еще до их выхода в циркулирующую кровь. В противоположность этому при геморрагических анемиях кажущийся гемолиз намного ниже действительного, поскольку значительная часть продуктов распада эритроцитов покидает организм вместе с теряемой кровью.

Анемии, при которых понижена эритроидная активность костного мозга, можно назвать непроллиферативными (Finch и Noyes, 1961); они характеризуются одновременным уменьшением как потенциального, так и эффективного эритропоэза. Резкое подавление активности костного мозга, вплоть до полной его аплазии, при сохранении нормальной длительности жизни эритроцитов является признаком гипопластических и апластических состояний. Они дифференцируются в зависимости от того, подавлены ли все три ветви кроветворения или только эритропоэз. При ряде других анемий не столь значительно снижается потенциальный и эффективный эритропоэз, но одновременно уменьшается длительность жизни эритроцитов, причем соотношение между степенью подавления эритропоэза и усиления гемолиза может быть различным. К этим анемиям относятся инфекционные, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, анемии при

заболеваниях почек, при эндокринопатиях, при лейкозах и, в некоторой степени, железodefицитные анемии.

**Биохимия, цитохимия и иммунология эритроцитов и плазмы крови.** Наряду с результатами исследований морфологии и эритрокинетики ценную диагностическую информацию может дать изучение плазмы крови, а также биохимических, цитохимических и иммунологических показателей эритроцитов.

Для дифференциального диагноза различных гипохромных микроцитарных анемий имеет большое значение определение содержания железа в плазме, латентной железосвязывающей способности плазмы и коэффициента насыщения плазмы железом. Как было указано в главе IV, при железodefицитных анемиях значительно понижаются содержание железа в плазме и коэффициент насыщения плазмы и заметно увеличивается латентная железосвязывающая способность. При инфекциях снижается как содержание железа в плазме, так и латентная железосвязывающая способность. Увеличение количества железа в плазме и коэффициента насыщения при резком снижении латентной железосвязывающей способности плазмы имеет место при гемолитических анемиях, особенно талассемии, свинцовом отравлении, гипорегенераторных анемиях, а также при трансфузионном гемосидерозе и гемохроматозе. Содержание меди в плазме повышено при железodefицитной, инфекционной и гемолитических анемиях. Гипокупремия наблюдается иногда при анемиях у детей грудного возраста (И. Тодоров, 1961; Ю. М. Бала и В. М. Лившиц, 1965).

Некоторое, хотя и не очень существенное значение для диагноза имеет содержание гаптоглобина в плазме. При усилении гемолиза количество его снижается (М. М. Адимова и соавт., 1967). Концентрация гаптоглобина повышена при инфекциях и некоторых злокачественных заболеваниях, а также после лечения стероидными гормонами.

Поскольку непрямой билирубин является продуктом распада гемоглобина, казалось бы, что содержание его в плазме должно отражать степень гемолиза. Однако количество билирубина зависит в значительной мере от функционального состояния печени, которая обычно в состоянии вывести из организма избыток билирубина. Поэтому уровень билирубина в плазме не соответствует, как правило, интенсивности разрушения эритроцитов; при гемолитических анемиях он повышается обычно лишь до 1—3 мг%, при норме для детей старшего возраста около 0,5 мг%. Тем не менее в некоторых случаях измерения уровня билирубина могут оказаться весьма полезными. Так, например, при нарушенном эффективном эритропоэзе даже незначительное увеличение количества непрямого билирубина указывает на пролиферативный характер анемии — при эритроидной гипоплазии уровень билирубина был бы понижен. Пониженное или нормальное количество билирубина при наличии признаков сокращения продолжительности жизни эритроцитов наводит на мысль о возможности скрытых кровотечений.

Особое внимание необходимо обращать на измерения количества непрямого билирубина плазмы у новорожденных, которое непосредственно связано у них с интенсивностью гемолиза. Значительное повышение уровня билирубина у новорожденного свидетельствует о серьезной гемолитической анемии, чаще всего гемолитической болезни новорожденных, но иногда и о наследственном сфероцитозе или приобретенной гемолитической анемии. Как было подробно освещено в главе X, повышение количества билирубина плазмы до 20 мг% является уже грозным признаком приближающейся опасности тяжелого осложнения — ядерной желтухи.

Для выявления аутоиммунных анемий и гемолитической болезни новорожденных используются иммунологические серологические исследования. Практически наиболее простыми и удобными и в то же время достаточно надежными являются тесты Кумбса, в основном прямой тест, позволяющие обнаруживать наличие антиэритроцитарных ауто- или изоиммунных антител. Реакции Кумбса дают положительные результаты при наиболее часто встречающейся у детей форме аутоиммунных анемий — анемий с неполными тепловыми аутоантителами, а также при гемолитической болезни новорожденных вследствие резус-несовместимости. Отрицательные тесты Кумбса во всех случаях, кроме гемолитической болезни новорожденных на почве АВО-несовместимости и анемий, вызванных некоторыми редкими антителами, указывают на неиммунное происхождение анемии. Для выявления гемоглобина и ферментопатий необходимо определять тип гемоглобина и содержание ферментов в эритроцитах.

Диагностическое значение имеет также определение содержания порфиринов в эритроцитах, моче и кале.

**Общее состояние ребенка и анамнестические данные.** Почетное место в дифференциальной диагностике анемий занимает, конечно, непосредственное изучение больного ребенка, тщательный анализ клинической картины, глубокое обобщение генетических данных, обследование условий жизни и развития ребенка. Одно только знание возраста ребенка дает уже возможность направить диагностический анализ по правильному пути, так как любой форме анемии соответствует определенный возраст, при котором чаще всего проявляются первые ее симптомы. Правда, нередко эти анемии диагностируются в значительно более позднем возрасте, но это отнюдь не означает, что они не начались раньше, а в большинстве случаев свидетельствует лишь о недостаточно тщательном наблюдении за развитием ребенка.

Из анемий, обнаруживаемых сразу же после рождения, чаще всего встречается гемолитическая болезнь новорожденных, возможность возникновения которой можно предвидеть еще задолго до родов. Следующим по частоте видом анемии у новорожденных является геморрагическая анемия, которая может быть связана с кровотечениями плода в материнскую циркуляцию, кровоизлияниями в плаценту, разрывом пупочного канатика. В возрасте от 6 месяцев до 2 лет большинство анемий является железодефицитными; особенно вероятно возникновение тяжелого дефицита железа у недоношенных и быстро растущих детей, при имевших место кровопотерях, при неправильном питании и желудочно-кишечных заболеваниях или аномалиях, возможно развитие алиментарной мегалобластической анемии, иногда сочетающейся с железодефицитной.

Чисто эритроцитарная гипопластическая анемия возникает обычно в возрасте 2—3 месяцев, в то время как приобретенные гипоплазии и анемия Фанкони проявляются значительно позднее, после 2—3 лет. В конце первого года и начале второго года жизни уже обнаруживаются клинические симптомы талассемии, наследственных сфероцитарной, несфероцитарной и овалоцитарной гемолитических анемий, серповидноклеточной анемии; если имеются семейные данные, уже заранее может быть известна вероятность развития этих анемий. Тяжелая анемия, впервые обнаруженная у ребенка старше 3 лет, может быть связана с лейкозом и с симптоматической гипоплазией костного мозга. Инфекционные анемии, свойственны больше всего детям дошкольного возраста, но возможны и у детей старшего возраста. Аутоиммунные, токсические, глистные и другие приобретенные анемии могут возникнуть в любом возрасте.

Чаще всего наблюдаемыми внешними признаками анемии у детей являются бледность, желтушность, пигментация кожи, увеличение селезенки, слабость, утомляемость, возбудимость, потеря аппетита. Возможно расширение сердца и сердечная недостаточность, часто отмечается систолический шум.

При железодефицитных анемиях, после острых кровопотерь, при анемиях, связанных с острым лейкозом, кожа имеет восковой оттенок. При анемиях, требующих систематических трансфузий для поддержания жизни ребенка, — талассемии, апластической анемии, эритроцитарной гипопластической анемии, — наблюдается темная пигментация кожи с бронзовым оттенком. Резко нарастающая желтуха в первые дни жизни ребенка характерна для гемолитической болезни новорожденных.

Спленомегалия свойственна многим анемическим состояниям. Особенно выражена она при наследственном сфероцитозе, талассемии, гемолитической болезни новорожденных, но встречается иногда и при витаминно- и железодефицитных анемиях. Отличительной особенностью патологической селезенки являются ее твердые края. Увеличение печени встречается реже, главным образом при быстро развивающихся гемолитических анемиях, при сердечных нарушениях, трансфузионном гемосидерозе и гемохроматозе.

При талассемии, наследственном сфероцитозе, серповидноклеточной анемии больные имеют характерный, специфичный для этих заболеваний внешний вид. В большинстве случаев, главным образом при талассемии, задерживается физическое, умственное и половое развитие. Этим же заболеваниям, особенно талассемии, свойственны значительные изменения скелета, обнаруживаемые рентгенологическим исследованием. Сюда относятся башенный череп, череп «ежиком», остеопороз, остеосклероз и другие изменения. Язвы на ногах и камни в печени встречаются при этих болезнях только у детей старшего возраста при длительном их течении. При серповидноклеточной анемии возможны изменения глазного дна, нарушения нервной системы, многочисленные инфаркты. Анемия Фанкони связана с врожденными скелетными изменениями и различными другими уродствами.

При анемиях наблюдаются изменения кала и мочи. Интенсивный как действительный, так и кажущийся гемолиз значительно увеличивает содержание стеркобилина. При талассемии и некоторых других гемоглобинопатиях кал приобретает темный цвет. Увеличение количества копропорфирина в моче характерно при свинцовом отравлении.

Из анамнестических данных наибольшее значение имеют сведения о перенесенных инфекциях, болезнях почек, болях в костях, глистных инвазиях, желудочно-кишечных заболеваниях, потерях крови, принимавшихся медикаментах, соприкосновении с веществами бытовой химии, соприкосновении с лицами, связанными с радиацией. Очень важным является тщательный анализ условий питания и вскармливания ребенка, а также динамики изменения поведения и активности ребенка, нарастания бледности и желтухи и других патологических симптомов. Все эти сведения позволяют в значительной мере уточнить диагноз, а нередко — и этиологию болезни.

При постановке диагноза у новорожденных и детей младшего возраста необходимо выяснить, как протекали беременность и роды. Здесь играет роль протекание предыдущих беременностей и родов, возможность иммунизации матери, дефицит железа, витаминов и белков у матери во время беременности, возможность приема матерью лекарственных и токсиче-

ских веществ и трансплацентарной передачи плоду этих веществ, кровотечения плода в материнскую циркуляцию, кровотечения при родах или в период новорожденности, ранняя или поздняя перевязка пупочного канатика, недоношенность и вес ребенка при рождении. Эти сведения позволяют уточнить диагноз анемий новорожденности и младенчества — гемолитической болезни новорожденных, геморрагий, железодефицитной анемии, гемолитических анемий, анемий, вызванных лекарственными и токсическими веществами.

Поскольку многие анемические состояния являются наследственными, исключительно велика роль семейного анамнеза, который позволяет не только уточнить диагноз, но во многих случаях поставить его еще до появления клинических или гематологических симптомов у больного ребенка. Кроме того, семейное обследование нередко оказывается полезным с точки зрения выявления недиагностированных ранее заболеваний системы крови у родных больного ребенка. К наследственным и врожденным анемиям относятся гемоглобинопатии, наследственные сфероцитарная, несфероцитарная и овалоцитарная, гемолитические анемии, анемии, вызванные ферментативными аномалиями эритроцитов, некоторые гипопластические состояния. При обследовании родственников детей, у которых подозреваются эти заболевания, приходится иногда производить тщательные и разнообразные гематологические исследования — морфологические, функциональные, биохимические и цитохимические, электрофоретические, эритрокинетические, так как большинство родных больного ребенка не имеют выраженной симптоматики заболевания крови.

При некоторых анемиях большое значение имеет происхождение пациента. Так, талассемия встречается главным образом у лиц, происходящих из районов Средиземноморья, гемоглобинозы S и C — у негров, резусотрицательные лица почти не встречаются среди уроженцев Восточной Азии и некоторых других народов; наследственный сфероцитоз является наиболее распространенным видом аномалии эритроцитов у народов Европы (кроме южной ее части) и Северной Америки и т. д.

Ответная реакция ребенка на применяемую терапию может способствовать постановке и уточнению диагноза. Так, например, безрезультатность введения препаратов железа указывает на отсутствие дефицита железа. Неэффективность спленэктомии исключает наследственный сфероцитоз. Однако, как уже было отмечено, неадекватное лечение может нанести большой вред, задержать начало правильной терапии и затемнить картину болезни. Поэтому подобный путь установления диагноза анемии не может быть рекомендован. Единственное его значение заключается в том, что отсутствие улучшения под влиянием применяемого лечения во многих случаях может служить указанием на ошибочность поставленного диагноза.

## 2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

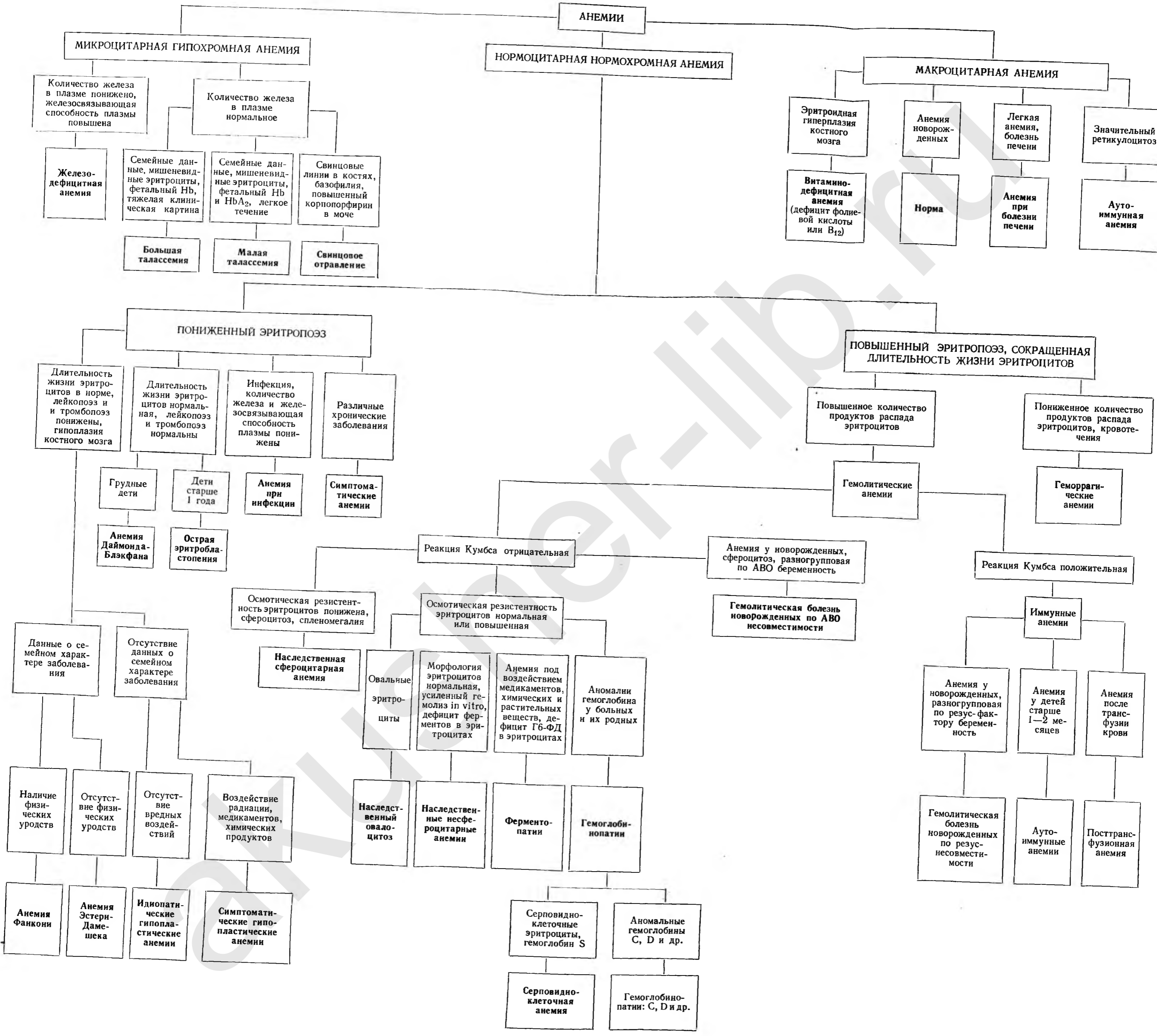
**Общие принципы диагностического анализа.** Обилие рассмотренных в предыдущем разделе показателей, характеризующих различные анемические состояния, и непатогномоничность большинства из них затрудняют дифференциальный диагноз анемий детского возраста. Установление во всех случаях всех перечисленных показателей потребовало бы большой затраты времени и средств и было бы практически неосуществимо. Поэтому необходимо вести диагностический анализ в определенной последовательности, обеспечивающей по возможности минимальную

затрату времени и труда. С этой точки зрения целесообразно начинать с наиболее технически простых тестов, прибегая к более сложным и трудоемким лишь в случае действительной необходимости (Е. Н. Мосягина, 1967). Так, например, после выявления гипохромности и микроцитоза, уменьшения содержания железа в плазме и увеличения ее латентной железосвязывающей способности можно смело ставить диагноз железодефицитной анемии при наличии соответствующих клинических симптомов и анамнестических данных, не прибегая к дальнейшим исследованиям. Точно так же выявление явно мегалобластического характера кроветворения в костном мозгу позволяет поставить диагноз витаминдефицитной анемии. Поэтому диагностический гематологический анализ можно начинать с простейших исследований количества эритроцитов и гемоглобина, гематокритного числа и размеров эритроцитов. Эти данные позволяют установить степень тяжести анемии, а также, является ли она нормохромной или гипохромной, нормоцитарной, микроцитарной или макроцитарной. Тем самым уже резко сужается круг дальнейших исследований, поскольку каждому из этих показателей соответствует ограниченное количество возможных анемических состояний. Для дальнейшего уточнения диагноза приходится прибегать к дополнительным тестам, стремясь каждый раз применять наиболее четко очерчивающие круг вероятных форм анемий и в то же время по возможности наименее трудоемкие и менее сложные. Одновременно должны учитываться, конечно, данные непосредственного обследования ребенка, анамнеза и семейные данные.

Рассмотрим путь дальнейшего дифференциального диагноза, после того, как простейшими анализами выявлено, что анемия является гипохромной и микроцитарной или макроцитарной или, наконец, нормоцитарной (см. схему).

**Гипохромные микроцитарные и макроцитарные анемии.** Количество анемий с гипохромными эритроцитами малого объема и диаметра весьма ограничено. Это — в первую очередь наиболее распространенная у детей железодефицитная анемия, большая и малая талассемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, анемии при свинцовом отравлении и при дефиците пиридоксина. Большую талассемию легко дифференцировать от других микроцитарных анемий вследствие ее характерных клинических особенностей, эритробластического костного мозга, резкого пойкилоцитоза с одновременным наличием большого количества мишеневидных эритроцитов и нормобластов в периферической крови, большого содержания фетального гемоглобина. Труднее различить близкие по клиническим и гематологическим проявлениям малую талассемию и железодефицитную анемию. Наиболее надежным тестом является здесь исследование плазмы крови. Низкий уровень плазменного железа, малый коэффициент насыщения плазмы и ее повышенная латентная железосвязывающая способность позволяют отличить железодефицитную анемию от других гипохромных микроцитарных анемий. Для диагноза малой талассемии ценным является также исследование типа гемоглобина, при ней повышено содержание фетального гемоглобина F или (при  $\beta$ -талассемии) увеличено количество гемоглобина A<sub>2</sub>.

Свинцовое отравление может быть дифференцировано от других микроцитарных анемий сравнительно легким течением анемии, анамнестическими данными, свинцовыми линиями в длинных костях, большим количеством эритроцитов с базофильной зернистостью в крови, повышенным содержанием копропорфирина в моче и свободного протопорфирина в эритроцитах.



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия выявляется благодаря приступам гемоглобинурии после сна.

Наконец, пиридоксинадефицитную анемию можно отличить по нормальному содержанию железа в плазме, отсутствию симптомов, характерных для других микроцитарных анемий, и по безрезультатности терапии препаратами железа, которую целесообразно пробовать при дефиците пиридоксина, так как он нередко сочетается с дефицитом железа. Окончательный диагноз может быть поставлен в случае эффективности введения пиридоксина.

Возможные формы макроцитарных анемий так же, как и микроцитарных, немногочисленны. Физиологический макроцитоз наблюдается в первые два месяца жизни ребенка, когда не приходится ожидать возникновения макроцитарной анемии. В дальнейшем макроцитоз возможен в основном при дефиците витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, при заболеваниях печени и при некоторых гемолитических анемиях в случае резкого усиления эритропоэза. При гемолитических анемиях макроцитоз, который не бывает в этих случаях резко выражен, обусловлен большим количеством ретикулоцитов и молодых эритроцитов, имеющих больший объем, чем зрелый эритроцит. Эти анемии легко отличаются благодаря значительному ретикулоцитозу и полихроматозии. В<sub>12</sub> и фолиеводефицитные анемии диагностируются на основании исследований пунктатов костного мозга, в которых выявляется характерная картина мегалобластического кроветворения. Этиология витаминдефицитных анемий уточняется на основании изучения режима питания ребенка, установления нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, исследования кала на яйца глистов.

Макроцитоз при болезнях печени, редко встречающийся, особенно у детей, характеризуется умеренной анемией и клинической картиной нарушения нормального функционирования печени.

**Нормоцитарные пролиферативные анемии.** При нормоцитарных и нормохромных анемиях дальнейшую дифференциацию целесообразнее всего проводить на основании данных эритрокинетики — определения интенсивности эритропоэза. В большинстве случаев допустимо отказаться от количественного определения величины эритропоэза и судить о его интенсивности по количеству ретикулоцитов. Здесь полезно еще раз напомнить, что следует определять не относительное количество ретикулоцитов, которое зависит от уровня эритроцитов, а непосредственно общее количество ретикулоцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови.

Таким образом, нормоцитарные анемии можно разделить на пролиферативные с повышенным эритропоэзом и непролиферативные, при которых имеется та или иная степень подавления эритропоэза. Следует отметить, что при всех пролиферативных нормоцитарных анемиях в отличие от макроцитарных и микроцитарных наблюдается одновременное усиление как потенциального, так и действительного эритропоэза.

Прролиферативные нормоцитарные анемии являются гемолитическими, так как при повышенном эритропоэзе уменьшение количества эритроцитов может произойти только вследствие усиления гемолиза, вызванного сокращением длительности их жизни.

Гемолитические анемии следует прежде всего разделить на иммунные и не иммунные. Это деление проще всего провести постановкой теста Кумбса. Положительные результаты этого теста указывают (если исключить переливание несовместимой крови) на две возможности: аутоиммунную анемию и гемолитическую болезнь новорожденных вследствие резус-несовместимо-



сти. Эти две формы анемии легко дифференцировать, поскольку гемолитическая болезнь новорожденных развивается сразу после рождения, тогда как аутоиммунные анемии в первые недели жизни не наблюдаются. Сложнее диагностируется гемолитическая болезнь новорожденных на почве АВО-несовместимости, при которой тесты Кумбса дают отрицательные результаты. В тех случаях, когда исследование групп крови матери и отца дает основание считать вероятным возникновение этого заболевания, могут быть проведены специальные серологические исследования. Ценным диагностическим признаком гемолитической болезни новорожденных вследствие АВО-несовместимости является сферическая форма эритроцитов, дающая возможность отличить эту болезнь от всех анемий, кроме наследственного сфероцитоза, редко встречающегося у новорожденных.

При отрицательном тесте Кумбса и после исключения АВО-несовместимости необходимо выявить форму неиммунной гемолитической анемии. Здесь возможен ряд заболеваний: наследственный сфероцитоз, наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, наследственный овалоцитоз, анемии при ферментных аномалиях эритроцитов, различные гемоглобинопатии. Все эти анемии являются наследственными; поэтому большую помощь в их дифференциальном диагнозе может оказать семейный анамнез.

Легче всего выделяется из этой группы анемий наследственный сфероцитоз благодаря характерной сферической форме эритроцитов, их пониженной осмотической и механической резистентности, ускорению аутогемолиза эритроцитов *in vitro*, несколько замедляющемуся при добавлении в кровь глюкозы. Кроме того, сфероцитоз характерен и по его клинической картине — желтушность, спленомегалия, нередко специфический внешний вид ребенка. Еще проще диагностируется наследственный овалоцитоз благодаря большому количеству овальных эритроцитов в крови.

Анемии, связанные с дефицитом фермента Г-6-ФД, выявляются путем определения содержания в эритроцитах этого фермента. Наиболее сложна постановка диагноза при наследственных несфероцитарных гемолитических анемиях. Этот диагноз может быть, однако, установлен путем исключения всех остальных пролиферативных нормоцитарных гемолитических анемий, по дефициту ферментов Г-6-ФД и пируват-киназы, а также путем исследования осмотической резистентности и аутогемолиза.

Гемоглобинопатия S, C и др., а также смешанные гемоглобинопатии у двойных гетерозиготов выявляются соответствующими электрофоретическими и другими исследованиями типа гемоглобина, а серповидноклеточная анемия — также путем установления серповидности эритроцитов.

**Непролиферативные нормоцитарные анемии.** К непролиферативным анемиям относятся гипопластические и апластические состояния, при которых причиной анемии является только подавление эритропоэза, и различные анемии со смешанным патогенезом, т. е. сочетанием усиления гемолиза с неполноценностью эритропоэза. Эти анемии являются вторичными по отношению к какому-либо основному заболеванию, в первую очередь к инфекциям, а также почечной недостаточности, лейкозам, коллагенным и другим заболеваниям.

Гипопластические состояния выявляются главным образом по картине опустошения костного мозга, благодаря нормальной длительности жизни эритроцитов и отсутствию признаков усиленного гемолиза, а также одновременному снижению потенциального и эффективного эритропоэза.

В зависимости от того, нарушены ли все ветви кроветворения или же только эритропоэз, гипопластические состояния разделяют на чисто эритроцитарные анемии, или эритробластопении, и панцитопении. Для установления врожденного или приобретенного характера анемии имеют исключительно большое значение данные анамнеза. Анемия Фанкони легко выделяется из-за свойственных этому заболеванию физических уродств.

Для диагноза остальных анемий данной группы необходимо прежде всего попытаться выявить основное заболевание, обусловившее развитие анемии, тем более что лечение анемии тесно связано с лечением этого заболевания. Среди этой группы больных чаще всего встречаются у детей инфекционные анемии, для выявления которых полезно исследование железа и белков плазмы. При этой анемии одновременно понижено содержание железа в плазме и ее латентная железосвязывающая способность.

Особое место занимают эритропорфирии, диагностируемые по кожным проявлениям, окраске зубов, флюоресценции эритроцитов в ультрафиолетовом свете.

Конечно, приведенным здесь анализом не исчерпываются все возможные пути дифференциального диагноза анемий детского возраста. Во многих случаях дело обстоит значительно сложнее, особенно при нередко встречающемся сочетании анемий разной этиологии. Кроме того, возможен переход одной формы анемии в другую, а также атипичное их течение. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев указанным или подобным же путем удается в достаточной мере надежно и быстро установить у ребенка вид и форму анемии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Абрикосов А. И. Частная патологическая анатомия. М.— Л., 1947.
- Авдеева Р. А. Пробл. гематол., 1961, № 11, с. 24.
- Алексеев Г. А. Мед. мысль Узбекистана, 1929, № 9, с. 28.
- Алексеев Г. А., Идельсон Л. И. и Жуковская Е. Д. Тер. арх., 1966, № 8, с. 52.
- Алимова М. М., Евдокимова А. И., Юрков Ю. А., Королева Т. С. Материалы научной конференции «Заболевания системы крови у детей» Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 29.
- Алимова М. М., Евдокимова А. И., Юрков Ю. А., Королева Т. С. Пробл. гематол., 1967, № 2, с. 31.
- Алмазов В. А., Рябов С. И. Методы функционального исследования системы крови. Л., 1963.
- Альперин П. М., Аграненко В. А., Родина Р. И. Пробл. гематол., 1965, № 4, с. 11.
- Андреанова И. Г. Пробл. гематол., 1956, № 3, с. 23.
- Андреанова И. Г. Пробл. гематол., 1960, № 12, с. 3.
- Андреанова И. Г. Пробл. гематол., 1963, № 7, с. 3.
- Андреанова И. Г. Пробл. гематол., 1968, № 4, с. 50.
- Арутюнян Р. А. О механизмах возникновения некоторых экспериментальных анемий. Дисс. докт. Л.— Ереван, 1966.
- Асриан Л. С. Изучение биохимических особенностей эритроцитов при гемолитических анемиях. Дисс. канд. М., 1968.
- Афоина Л. Г. Клинико-гематологическая характеристика новорожденных и детей первого года жизни у матерей с железодефицитной анемией. Дисс. канд. М., 1965.
- Ахундова А. М. Врожденная микросфероцитарная гемолитическая анемия и талассемия. Дисс. докт. Тбилиси, 1966.
- Ахундова А. М., Циркина А. С. Педиатрия, 1962, № 10, с. 64.
- Бала Ю. М., Лившиц В. М. Микроэлементы в гематологии и кардиологии. Воронеж, 1965.
- Бала Ю. М., Лившиц В. М. Пробл. гематол., 1965, № 6, с. 23.
- Бала Ю. М., Лившиц В. М. Пробл. гематол., 1965, № 5, с. 28.
- Баркая В. С., Козинец Г. И. Пробл. гематол., 1962, № 4, с. 51.
- Бейер В. А., Белов Н. А. Пробл. гематол., 1956, № 1, с. 23.
- Бейер В. А., Дыгин В. П. Клин. мед., 1962, № 5, с. 10.
- Белов Н. А. Пробл. гематол., 1959, № 5, с. 50.
- Берлинер Г. Б. Пробл. гематол., 1964, № 4, с. 23.
- Бобров Н. Н., Бреннер В. Д. Гигиена труда, 1927, № 7, с. 28.
- Боткин С. П. Ежегод. клин. газ., 1884, с. 92.
- Браунитцер Г., Геринг-Мюллер Р. Труды 5-го Международного биохимического конгресса. Симпозиум I. М., 1962, с. 16.
- Бриллиант М. Д., Воробьев А. И. и др. Пробл. гематол., 1966, № 1, с. 42.
- Буренкова Л. В. Пробл. гематол., 1964, № 5, с. 24.
- Виллакс К. П. Клин. мед., 1961, № 8, с. 25.
- Волкова Л. С. Пробл. гематол. и пер. крови, 1961, № 1, с. 6.
- Воробьев А. И. В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1960, с. 177.
- Воробьев А. И. Изучение качественного (возрастного) состава эритроцитов при болезнях крови. Дисс. канд. Казань, 1963.
- Воронин В. М., Романенко И. А., Гальянова Г. Н., Суханов Ю. С. Пробл. гематол., 1968, № 10, с. 30.
- Всемирная Организация Здравоохранения. Гемоглобинопатии и родственные им заболевания. Серия техн. докладов, № 338, Женева, 1968.

- Гарькавцева Р. Ф. К патогенезу анемий при талассемии. Дисс. канд. М., 1966.
- Гарькавцева Р. Ф. Педиатрия, 1966, № 4, с. 55.
- Германов В. А., Пиксанов О. Н. Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Куйбышев, 1966.
- Гительзон И. И., Терсков И. А. Эритрограммы, как метод клинического исследования крови. Красноярск, 1959.
- Гольдберг Д. И., Гольдберг Е. Д. Справочник по гематологии. Томск, 1961.
- Градова М. Г., Шокина Н. И. Вопр. охр. мат., 1963, № 10, с. 24.
- Гроздов Д. М. Пробл. гематол., 1964, № 9, с. 3.
- Гроздов Д. М., Пацнора М. Д. Пробл. гематол., 1956, № 3, с. 34.
- Гроздов Д. М., Полстяная А. В. Пробл. гематол., 1966, № 6, с. 19.
- Дамешек В. Пробл. гематол., 1966, № 6, с. 12.
- Денисова Л. Г., Таболин В. А., Фром А. А. Пробл. гематол., 1963, № 3, с. 48.
- Дервиз Г. В. Лабор. дело, 1955, № 2, с. 3.
- Дергачев И. С., Потапова И. Н. Педиатрия, 1966, № 8, с. 8.
- Джавадов Р. Б. Азербайджанск. мед. ж., 1966, № 1, с. 3.
- Джавадов Р. Б., Асриян И. С., Дульцина С. М. Азербайджанск. мед. ж., 1966, № 7, с. 8.
- Дикова В. Ю. Пробл. гематол., 1968, № 4, с. 55.
- Диндинян О. Г. К вопросу патогенеза анемий при ревматизме у детей. Дисс. канд. М., 1964.
- Диндинян О. Г. Педиатрия, 1964, № 4, с. 59.
- Диндинян О. Г., Никитская И. М. В кн.: Вопросы ревматизма и неспецифического инфекционного полиартрита у детей. М., 1962, с. 195.
- Драмлян Ф. С. Анемия при хроническом гломерулонефрите. Автореф. — дисс. М., 1968.
- Дробышева Н. С. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, с. 10.
- Дульцин М. С. Пробл. гематол., 1963, № 1, с. 3.
- Дульцин М. С., Розанова Н. С., Файнштейн Ф. Э. Пробл. гематол., 1960, № 10, с. 3.
- Дульцина С. М. Пробл. гематол., 1967, № 2, с. 28.
- Дульцина С. М. Пробл. гематол., 1967, № 5, с. 33.
- Дурнов Л. А. Педиатрия, 1962, № 3, с. 57.
- Дыгин В. П. Пробл. гематол., 1960, № 6, с. 29.
- Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания системы крови. Л., 1964.
- Дыгин В. П., Клячкин Л. М. Пробл. гематол., 1965, № 2, с. 37.
- Евдокимова Л. И., Торубарова Д. А. Вопр. охр. мат., 1965, № 6, с. 72.
- Егоров П. И., Идельсон Л. И. Тер. арх., 1965, № 6, с. 79.
- Епифанов Н. С., Корепанов В. И. и др. Пробл. гематол., 1968, № 9, с. 11.
- Зильбертруд Л. И., Кошель И. В., Рынейская В. А. Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 89.
- Зотиков Е. А., Горбунова Н. А., Уринсон Р. М. Пробл. гематол., 1968, № 7, с. 40.
- Идельсон Л. И. Пробл. гематол., 1967, № 3, с. 36.
- Идельсон Л. И., Жуковская Е. Д. Пробл. гематол., 1967, № 2, с. 35.
- Идельсон Л. И., Жуковская Е. Д. Пробл. гематол., 1967, № 7, с. 24.
- Идельсон Л. И., Жуковская Е. Д. Пробл. гематол., 1965, № 1, с. 3.
- Идельсон Л. И., Радзивиловская Э. Г. Пробл. гематол., 1966, № 1, с. 10.
- Идельсон Л. И., Циркина А. С., Мешинэ Е. Н. Пробл. гематол., 1966, № 1, с. 45.
- Идельсон Л. И., Кафарова Д. Д., Зверева Л. А., Гудим В. И. Пробл. гематол., 1964, № 4, с. 18.
- Истаманова Т. С. Очерки функциональной гематологии. Л., 1963.
- Калиничева В. И. В кн.: Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 36.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1962.
- Кассирский И. А. Пробл. гематол., 1957, № 5, с. 11.
- Кассирский И. А., Плотников Н. И. Болезни жарких стран. М., 1959.

- Кассирский И. А., Воробьев А. И., Идельсон Л. И. и др. Генетика в гематологии. М., 1967.
- Катков В. В., Генералов А. И., Франтов Р. Б., Кузьминов О. Д. В кн.: Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 103.
- Кахетелидзе М. Г. Гемопоэтины в условиях нормы и патологии. Дисс. докт. М., 1965.
- Кахетелидзе М. Г., Комаров Л. М. Пробл. гематол., 1967, № 3, с. 23.
- Киселев А. Е., Соловьева Т. Г. В кн.: Актуальные вопросы переливания крови. Л., 1952.
- Климова К. Н., Алексеев Н. А., Абдулкадыров К. М., Безносиков Б. О. Пробл. гематол., 1966, № 6, с. 27.
- Климович С. К. Пробл. гематол., 1956, № 3, с. 26.
- Клячкин Л. М. Пробл. гематол., 1968, № 4, с. 7.
- Ковалев Ю. Р. В кн.: Вопросы гематологии в педиатрии. Л., 1964, Сб. 3, с. 337.
- Ковалев Ю. Р. Педиатрия, 1967, № 12, с. 16.
- Ковалев Ю. Р., Осипов А. И. Педиатрия, 1966, № 8, с. 69.
- Коломийцева М. Г. Пробл. гематол. и пер. крови, 1961, № 6, с. 38.
- Коржув П. А. Гемоглобин, М., 1964.
- Корпашвили Н. И. Морфологические особенности ретикулоцитов как показатель кроветворной функции костного мозга. Тбилиси, 1962.
- Кост Е. А. Гипо- и гиперпластические процессы при заболеваниях кроветворного аппарата. Дисс. докт. М., 1952.
- Краинская-Игнатова В. Н., Делевский Ю. П. Тезисы докл. 39-го пленума Ученого совета Центрального ин-та гематологии и переливания крови. М., 1960, с. 75.
- Красин Я. Д. Пробл. гематол., 1968, № 4, с. 21.
- Корчмару И. Ф. Вопросы клиники и патогенеза пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Дисс. канд. М., 1966.
- Корчмару И. Ф., Ливандовский Ю. А., Лорие Ю. И. Пробл. гематол. 1967, № 2, с. 22.
- Круглова Г. В. Анемия при лейкозах. Дисс. канд. М., 1957.
- Крюков А. Н. В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови, 1934, № 10, с. 111.
- Лавров А. А. Пробл. гематол., 1968, № 11, с. 13.
- Лаврова О. П. Пробл. гематол., 1960, № 11, с. 126.
- Лаго О. М. Микроэлементы и белковый спектр крови при анемиях у детей раннего возраста. Дисс. докт. Л., 1967.
- Лайта Л. Г. Применение изотопов в гематологии. М., 1963.
- Леонов В. А. Педиатрия, 1963, № 2, с. 21.
- Ливандовский Ю. А. Пробл. гематол., 1967, № 5, с. 57.
- Липац А. А. Проблемы гематол., 1967, № 2, с. 38.
- Лорие Ю. И. Пробл. гематол., 1961, № 5, с. 10.
- Лорие Ю. И. Пробл. гематол., 1962, № 9, с. 3.
- Лорие Ю. И., Данилова Л. А. Пробл. гематол., 1964, № 4, с. 3.
- Лорие Ю. И., Корчмару И. Ф. и др. Пробл. гематол., 1968, № 4, с. 24.
- Лорие Ю. И. и Орлова Л. Д. Пробл. гематол., 1963, № 10, с. 3.
- Лорие Ю. И., Пациора М. Д. Пробл. гематол., 1958, № 1, с. 3.
- Максудов А. М. В кн.: Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965.
- Малаховский Ю. Е., Муранова А. Д., Потепалова В. Н. Пробл. гематол., 1963, № 7, с. 32.
- Марачев А. Г. Вестн. АМН СССР, 1965, № 11, с. 86.
- Мартьянов С. М., Курий Х. В. и др. Пробл. гематол., 1957, № 6, с. 15.
- Мелешко К. В. Содержание кобальта в пищевых продуктах и распространенных лечебных диетах. Дисс. канд., 1959.
- Мережепский И. Ф., Черкасова Л. С. Основы клинической биохимии. М., 1965.
- Метревели Э. Г. В кн.: Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 21.
- Михайлов В. Г., Назарова С. П., Глиндеман В. П. В кн.: Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Института педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 37.
- Моисеева О. И., Рощина Г. М. Пробл. гематол., 1967, № 5, с. 52.
- Моисеева О. И., Шехтер С. Ю. Пробл. гематол. 1963, № 7, с. 12.

- Мосягина Е. Н. Пробл. гематол., 1958, № 4, с. 23.  
 Мосягина Е. Н. Педиатрия, 1959, № 11, с. 42.  
 Мосягина Е. Н. Пробл. гематол., 1959, № 6, с. 18.  
 Мосягина Е. Н. Пробл. гематол., 1960, № 11, с. 37.  
 Мосягина Е. Н. Пробл. гематол., 1960, № 5, с. 3.  
 Мосягина Е. Н. Биофизика, 1960, № 3, с. 318.  
 Мосягина Е. Н. Эритроцитарное равновесие в норме и патологии. М., 1962.  
 Мосягина Е. Н. Педиатрия, 1964, № 8, с. 39.  
 Мосягина Е. Н. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания в педиатрии. Тезисы докл. на конференции Ин-та педиатрии. АМН СССР. М., 1964.  
 Мосягина Е. Н. Пат. физиол. и эксп. тер., 1964, № 5, с. 51.  
 Мосягина Е. Н. Вопр. охр. мат., 1966, № 2, с. 3.  
 Мосягина Е. Н. Пробл. гематол., 1966, № 6, с. 40.  
 Мосягина Е. Н. Педиатрия, 1967, № 8, с. 3.  
 Мосягина Е. Н. Пробл. гематол., 1968, № 2, с. 7.  
 Мосягина Е. Н., Метрели Э. Г. Труды Научно-исслед. ин-та педиатрии Грузинской ССР, 1964, т. 1, с. 141.  
 Мосягина Е. Н., Мызина Н. В. Педиатрия, 1962, № 10, с. 23.  
 Мосягина Е. Н., Мызина Н. В. Вопр. охр. мат., дет., 1965, № 11, с. 39.  
 Мосягина Е. Н., Мызина Н. В. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. М., 1965, с. 239.  
 Мосягина Е. Н., Евдокимова А. И., Мызина Н. В., Репина Ф. Б. Педиатрия, 1966, № 9, с. 51.  
 Мосягина Е. Н., Клейменов В. В., Вольвич А. Г., Литвинов Б. Н. Известия высших учебных заведений. Электромеханика, 1961, № 4, с. 62.  
 Мосягина Е. Н., Пробатова Л. Е., Мызина Н. В. Педиатрия, 1964, № 3, с. 30.  
 Мызина Н. В. Исследование эритрокинетики при лейкозах у детей. Дисс. канд. М., 1964.  
 Мякишева Н. В. Пробл. гематол., 1966, № 8, с. 42.  
 Николаев Н. М. Ретикуло-эндотелиальная система, кроветворение и пигментный обмен. М., 1935.  
 Новикова Е. Ч. Педиатрия, 1965, № 6, с. 6.  
 Омеляненко Л. М. Стерильная пункция при хронических интоксикациях свинцом и бензолом. Дисс. канд. М., 1954.  
 Павлова А. К. Содержание кобальта и меди в крови у детей здоровых и при анемических состояниях. Дисс. канд. Минск, 1954.  
 Палагина Р. И., Гарькавцева Р. Ф. Пробл. гематол., 1968, № 4, с. 14.  
 Петченко А. И. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, с. 28.  
 Пинус А. Г. Пробл. гематол., 1966, № 6, ст. 34.  
 Полякова Г. П. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, ст. 84.  
 Полякова Г. П., Тыминская Е. М. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. М.—Л., 1958, с. 34.  
 Попованов Р. Сов. мед., 1956, № 2, с. 2.  
 Попова Н. Л. Пробл. гематол., 1957, № 3, с. 18.  
 Радзивилловская Э. Г. Пробл. Гематол., 1968, № 8, с. 39.  
 Ращевская А. М. В кн.: Клиника профессиональных интоксикаций. М., 1952, с. 11.  
 Репина Ф. Б. Эритропоз при гемолитических анемиях у детей. Дисс. канд. М., 1968.  
 Репина Ф. Б. В кн.: Заболевания системы крови у детей. Материалы научной конференции Ин-та педиатрии АМН СССР. М., 1965, с. 30.  
 Рожнова Л. Ф. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, с. 19.  
 Розанова Н. С. Пробл. гем. и пер. крови, 1966, № 6, с. 45.  
 Рысс С. М. Пробл. гем. и пер. крови, 1957, № 3, с. 3.  
 Рябов С. И. Пробл. гем. и пер. крови, 1968, № 12, с. 39.  
 Сапунова А. С. Об изменениях внутриклеточного обмена при лейкозах и гипопластических анемиях. Дисс. канд. М., 1966.  
 Семеновская Е. М. Сборн. научных работ Ин-та переливания крови Грузинск. ССР, 1948, в. 1, с. 106.  
 Соловьева Т. Г. Доклады 7-го Международного конгресса антропологов и этнографов. М., 1964.

- Соловьева Т. Г., Черномордик Б. Л. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, с. 67.
- Степанова К. В. Педиатрия, 1956, № 4, с. 56.
- Струков В. А. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, с. 5.
- Сущенко И. Б. Probl. гематол., 1968, № 2, с. 25.
- Сюбаева Н. И. Probl. гематол., 1967, № 2, с. 16.
- Таболин В. А. Гемолитическая болезнь новорожденных. Дисс. докт. М., 1964.
- Тарасов О. Ф. Probl. гематол., 1965, № 1, с. 25.
- Теодорович В. П., Берлинер Г. Б. Probl. гематол., 1964, № 4, с. 15.
- Тимошенко Л. В., Бондарь М. В., Дашкевич В. Е. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М., 1968.
- Титов К. Г., Максудов А. М., Нуритдинов А. Н. Probl. гематол., 1965, № 8, с. 26.
- Токарев Ю. Н. Тер. арх., 1966, № 8, с. 9.
- Токарев Ю. Н. Probl. гематол., 1967, № 2, с. 7.
- Токарев Ю. Н. Probl. гематол., 1967, № 12, с. 20.
- Тур А. Ф. Гематология детского возраста. Л., 1963.
- Турбина Н. С. Probl. гематол., 1968, № 7, с. 47.
- Турченко Е. И., Блинова Л. И. Probl. гематол., 1967, № 11, с. 32.
- Ужанский Я. Г. Роль разрушения эритроцитов в механизме регенерации крови. Л., 1949.
- Ужанский Я. Г. В кн.: Вопросы патологии крови. Сборник работ Свердловск. мед. ин-та. Свердловск, 1962, в. 36, с. 5.
- Умнова М. А. Probl. гематол., 1967, № 3, с. 3.
- Умнова М. А., Уринсон Р. М. Probl. гематол., 1960, № 7, с. 3.
- Уринсон Ю. П., Тушинская М. М. Probl. гематол., 1961, № 7, с. 25.
- Файнштейн Ф. Э. Probl. гематол., 1957, № 7, с. 3.
- Файнштейн Ф. Э. Апластические и гипопластические анемии. М., 1965.
- Файнштейн Ф. Э. Probl. гематол., 1966, № 6, с. 3.
- Файнштейн Ф. Э., Мурадян Р. И. Probl. гематол., 1960, № 1, с. 46.
- Файнштейн Ф. Э., Чертков И. Л. Probl. гематол., 1962, № 5, с. 16.
- Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. М., Казанова Л. И. Probl. гематол., 1963, № 10, с. 19.
- Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Соболева Ю. И. и др. Probl. гематол., 1968, № 8, с. 31.
- Фатеева Е. М., Мызина Н. В. Вопр. охр. мат., 1964, № 4, с. 92.
- Федоров Н. А. Тезисы докл. 40-го Пленума ученого совета Центрального ин-та гематологии и переливания крови. М., 1961, с. 5.
- Федоров Н. А., Кахетелидзе М. Г., Корякина И. К. Probl. гематол. 1960, № 11, с. 17.
- Федоров Н. А., Скуркович С. В. Хирургия, 1955, № 9, с. 48.
- Федоров Н. А., Намятышева А. М., Кахетелидзе М. Г. Probl. гематол., 1956, № 1, с. 10.
- Федотова А. М. О регуляции уровня железа в сыворотке крови и особенностях обмена железа при инфекции и интоксикациях. Дисс. докт. М., 1959.
- Фокина Т. В. Особенности гемоглобинового обмена у детей в норме и при некоторых формах анемии. Дисс. докт. М., 1962.
- Френкина Д. З. Probl. гемат. и перел. крови, 1959, № 4, с. 31.
- Фридман Л. М. Осмотическая и механическая резистентность эритроцитов при анемических состояниях. Дисс. докт. Тбилиси, 1956.
- Фридман Л. М. Probl. гематол., 1960, № 5, с. 11.
- Хотина С. Я. В кн.: Гемолитическая болезнь новорожденных. Л., 1958, с. 76.
- Циркина А. С. Педиатрия, 1964, № 8, с. 75.
- Цукерштейн О. Е., Купсис Б. М. (1959). Цит. по И. А. Кассирскому и Г. Н. Алексеєву. М., 1962.
- Цфасман А. З., Садулаев Л. Ш. Probl. гематол., 1968, № 12, с.
- Черниговский В. Н., Ярошевский А. Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. М., 1953.
- Чижевский А. Л. Структурный анализ движущейся крови. М., 1959.
- Чижова А. И. Probl. гематол., 1967, № 12, с. 13.
- Шаган Б. Ф. Основы учения о новорожденном ребенке. Фрунзе, 1966.
- Шаган Б. Ф., Знаменский М. С. и др. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. Сборник научных работ кафедры педиатрии Киргизск. мед. ин-та, 1964, с. 271.
- Шерман С. И., Розанова Л. М. и др. Probl. гематол., 1966, № 6, с. 16.
- Штаба Р. Probl. гематол., 1964, № 9, с. 8.

- Шустов В. Я. Микроэлементы в гематологии. М., 1967.  
 Эфроимсон В. П. Введение в медицинскую генетику. М., 1964.  
 Эфроимсон В. П. В кн.: Актуальные вопросы современной генетики. Под ред. С. И. Алиханяна. М., 1966, с. 302.  
 Юсуфова А. А. Материалы 2-го съезда детских врачей Азербайджанск. ССР. Баку, 1964, с. 244.  
 Юшкевич Л. Б. Пробл. гематол., 1961, № 8, с. 35.  
 Яновский Д. Н. Острая лейкемия. Киев, 1940.  
 Яновский Д. Н. Клиническая гематология. Киев, 1962.  
 Ярошевский А. Я. Эндогенные стимуляторы кроветворения (эритропоэтины). М.—Л., 1963.  
 Боев Д., Иванова И. Болезни новорожденного. София, 1963.  
 Димитров С. Дифференциальная диагностика заболеваний крови в детском возрасте. София, 1967.  
 Лавкович В., Кржеминьска-Лавкович И. Гематология детского возраста. Варшава, 1967.  
 Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1968.

- Abrahamov A., Salzberger M., Bromberg M. Am. J. clin. Path., 1956, v. 26, p. 146.  
 Albritton E. C. Standart values in Blood. Philadelphia, 1952.  
 Allen D. M., Diamond L. K. Am. J. Dis. Child., 1961, v. 102, p. 416.  
 Allen D. W., Wyman J. Jr., Smith C. A. J. biol. Chem., 1953, v. 203, p. 81.  
 Allison A. C. Brit. Med. J., 1954, v. 1, p. 290.  
 Allison A. C. Lancet, 1955, v. 1, p. 669.  
 Altman K. J., Miller G. Nature. 1953, v. 172, p. 868.  
 Amato M. Peditria, 1946, v. 54, p. 71.  
 Astaldi G., Bernardelli E., Rebando G. Sang, 1952, v. 23, p. 293.  
 Astaldi G., Ronanelli E. C., Bernardelli E., Strosselli E. Acta haematol., 1954, v. 12, p. 145.  
 Aub J. C., Fairhall L. T., Minot A. S., Reznikoff P. Medicine, 1925, v. 4, p. 1.  
 Azzam S. A. В кн.: The 11th Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 102.  
 Baar H. S. Lancet, 1945, v. 249, p. 724.  
 Baar H. S., Baar S. et al. Disorders of blood and blood-forming organs in childhood. New York, 1963.  
 Bannerman R. M. Thalassemia. New York, 1961.  
 Bannerman R. M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, v. 119, p. 503.  
 Barnes A. B., Loutit J. F., Reeve C. Clin. Sci., 1948, v. 7, p. 135.  
 Bass M. H., Caplan J. J. Ped., 1955, v. 47, p. 690.  
 Bassen F. A., Kornzweig A. L. Blood, 1950, v. 5, p. 381.  
 Battle J. D. Am. J. med. Sci., 1952, v. 224, p. 82.  
 Beet E. A. Ann. Eugenics, 1949, v. 14, p. 19.  
 Bellanti J. A., Pincel D. J. A. M. A., 1961, v. 178, p. 70.  
 Ben-Ishay D., Izak G. J. Lab. clin. Med., 1964, v. 63, p. 1002.  
 Benjamin E. Verh. Ges. Kinderh., 1911, Bd 28, S. 119.  
 Beritic T., Vandekar M. Blood, 1956, v. 11, p. 114.  
 Berk L., Burchenal J. H., Castle W. B. New Engl. J. Med., 1949, v. 240, p. 754.  
 Berlin N. J., Lawrence J. H., Lee H. C. J. Lab. clin. Med., 1954, v. 44, p. 860.  
 Berlin N. J., Waldmann T. A., Weissman S. M. Physiol. Rev., 1959, v. 39, p. 577.  
 Berlin R. Ayta med. Scand., 1951, Suppl. 252.  
 Bernard J., Bessis M. Цит. по И. А. Кассирскому и Г. А. Алексееву (1962).  
 Bernard J., Ruffié. Hematologie géographique. Paris, 1966.  
 Bessis M. La maladie hemolitique du nouveau-né. Paris, 1947.  
 Bethard W. F., Wissler R. W., Thompson J. S., Schroeder M. A., Robson M. J. Blood, 1958, v. 13, p. 216.  
 Beutler E. Blood, 1959, v. 14, p. 103.  
 Beutler E. The 11th Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 365.



- Beutler E., Dern R. J., Alving A. S. *J. Lab. clin. Med.*, 1954, v. 44, p. 177.
- Beutler E., Dern R. J., Alving A. S. *J. Lab. clin. Med.*, 1955, v. 45, p. 40.
- Bishop C., Surgenor D. M. *The red blood cell*. New York—London, 1964.
- Bodansky O. *Pharmacol. Rev.*, 1951, v. 3, p. 144.
- Bomford R. *Quart. J. Med.*, 1938, v. 7, p. 495.
- Bonsdorff D. *Exp. parasit.*, 1956, v. 2, p. 207.
- Bonsdorff E., Jalavisto E. *Acta physiol. Scand.*, 1949, v. 16, p. 150.
- Boorman K. E., Daley D., Dodd B. E. *J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.*, 1947, v. 54, p. 281.
- Boorman K. E., Dodd B. E., Loutit J. F. *Lancet*, 1946, v. 250, p. 812.
- Boorncle B. A., Doan C. A. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, v. 119, p. 709.
- Bornstein A. *Arch. ges. Physiol.*, 1911, v. 138, p. 609.
- Borsook H., Graybiel A., Keighley G., Winsor E. *Blood*, 1954, v. 9, p. 734.
- Bowlder A. J., Pranker A. J. *Acta haemat. Basel*, 1964, v. 31, p. 65.
- Bowman H. S. *Ann. Int. Med.*, 1963, v. 58, p. 567.
- Brines J. K., Gibson J. G. 2<sup>nd</sup>, Kukel P. J. *Pediatr.*, 1941, v. 18, p. 447.
- Brodly T. B., Conley C. L. *J. As. Am. Physicians*, 1963, v. 73, p. 72.
- Bruce W. R., McCulloch E. A. *Blood*, 1964, v. 23, p. 216.
- Brugsh. Цит. по Smith C. (1960).
- Brumpt L. *Rev. des Sciences Med.*, 1964, v. 162, p. 78.
- Brumpt L., De Traverse P., Brumpt V., Coquelet M. L. *C. R. Acad. Sci.*, 1957, v. 244, p. 496.
- Brunetti P., Pexudu A., Nenci G. *Lancet*, 1963, v. 1, p. 169.
- Brus J., Lewis S. M. *Brit. J. Haemat.*, 1959, v. 5, p. 348.
- Bucchi E. C. *The Anthropologist*, 1955, 1, 25.
- Bush J. A., Ashenbrucker H. et al. *J. clin. Invest.*, 1956, v. 35, p. 89.
- Callender S. T., Powell E. O., Witts L. S. *J. Path. a. Bact.*, 1945, v. 57, p. 129.
- Campionopatrus J. *Ann. Med.*, 1938, v. 43, p. 27.
- Carnot P., Deflandre C. *Seances de l'Academie des sciences*, 1906, v. 143, p. 384.
- Carriere M., Ruffie J., Ducos J. *Sang*, 1952, v. 23, p. 63.
- Carson P. E., Flanagan C. L., Ickes C. E., Alving A. S. *Science*, 1956, v. 124, p. 484.
- Cartwright G. *Science*, 1946, v. 72, p. 2664.
- Cartwright G., Tatting B., Wintrobe M. M. *Arch. Biochem.*, 1948, v. 19, p. 109.
- Cathie J. A. B. *Arch. Dis. Child.*, 1950, v. 25, p. 313.
- Cazal P. *La masse sanguine et sa pathologie*. Paris, 1955.
- Cazal P. *Erythrocytes et erythropathies*. Paris, 1957.
- Ceppellini. Цит. по Smith C. (1960).
- Chaplin H., Mollison P. L. *Clin. Sci.*, 1953, v. 12, p. 351.
- Chatterjea J. B. *The 11th Congress of the international society of haematology*. Sydney, 1966, p. 120.
- Chauffard M. A., Troisier J. *Sem. Med. Paris*, 1908, v. 28, p. 345.
- Chernoff A. J. *Blood*, 1959, v. 14, p. 899.
- Chertkow G., Dacie J. V. *Brit. J. Haemat.*, 1956, v. 2, p. 237.
- Chisholm J. J., Harrison H. E. *Pediatrics*, 1957, v. 18, p. 2.
- Choremis C., Zonnos-Mariolea L., Kattamis C. *Lancet*, 1962, v. 17, p. 9.
- Chown B. *Pediat. Clin. N. Amer. Symposium on Pediatric Hematology*, 1957, p. 371.
- Chrobak L., Brabec V. *Paroxysmalni nochno hemaglobinuria*. Praha, 1965.
- Clement D. H. *Pediat. clin. N. Amer.*, 1962, v. 9, p. 703.
- Cohen Q., Arens W. E., Springs S. J. *Pediatr.*, 1959, v. 54, p. 271.
- Cook C. D., Brodie H. R., Allen D. W. *Pediatrics*, 1957, v. 20, p. 272.
- Cooke W. T., Peney A. L. P., Hawkins C. F. *Quart. J. Med.*, 1953, v. 22, p. 59.
- Cooley T. B., Lee P. *Trans. Am. Pediat. Soc.*, 1925, v. 37, p. 29.
- Crosby W. H. *Blood*, 1950, v. 5, p. 843.
- Crosby W. H. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1954, v. 30, p. 27.
- Crosby W. H. *Blood*, 1957, v. 12, p. 165.
- Crosby W. H. *The 11th Congress of the internat. society of haematology*. Sydney, 1966, p. 230.

- Dacie J. V. *The Haemolytic Anaemias. Congenital and acquired.* London, 1954, 1960.
- Dacie J. V. *Acta haemat.*, 1958, v. 20, p. 131.
- Dacie J. V. *Brit. med. Bull.*, 1959, v. 15, p. 67.
- Dameshek W. *J.A.M.A.*, 1960, v. 174, p. 1853.
- Dameshek W., Gunz F. *Leukemia.* New York—London, 1958.
- Dameshek W., Schwartz R. S. *Acta haemat.*, 1960, v. 24, p. 41.
- Dancis J., Danoff S., Zabriskie J., Balis M. E. *J. Pediat. (St. Louis)*, 1959, v. 54, p. 748.
- Danon D. *The 11th Congress of the international society of haematology.* Sydney, 1966, p. 394.
- Dausset J. *Immuno-hematologie biologique et clinique.* Paris, 1957.
- Dausset J., Colombani J. *Blood*, 1959, v. 14, p. 1280.
- Davis S. T. et al. *J. clin. Invest.*, 1955, v. 34, p. 67.
- Davis W. D., Arrowsmith W. R. *Ann. intern. Med.*, 1953, v. 39, p. 723.
- De Grushy G. C., Santanaria J. N., Parsons I. C., Crawford H. *Blood*, 1960, v. 16, p. 1971.
- Demulder R. *Arch. intern. Med.*, 1958, v. 102, p. 254.
- Dern R. J., Brewer G. J., Tashian R. E. *J. Lab. clin. Med.*, 1966, v. 67, p. 255.
- Desforges J. F., Dawson J. P. *Arch. intern. Med.*, 1958, v. 104, p. 326.
- Diamond L. K., Blackfan K. D. *Am. J. Dis. Child.*, 1938, v. 56, p. 464.
- Diamond L. K., Allen D. M., Magill F. B. *Am. J. Dis. Child.*, 1961, v. 102, p. 403.
- Diamond L., Smith K., Vaughan C. В кн.: *Textbook of pediatrics.* Philadelphia, 1956. Цит. по кн.: В. Лавкович и И. Кржеминьска-Лавкович, 1967.
- Dine J. *Dis. Child.*, 1956, v. 92, p. 92.
- Dinning J. S., Day P. L. *J. Nutr.*, 1957, v. 63, p. 393.
- Dornhorst A. C. *Blood*, 1951, v. 6, p. 1284.
- Doxiadis S. *Lancet*, 1961, v. 1, p. 7172.
- Dresbach M. *Science*, 1904, v. 19, p. 469.
- Dubach R., Callender S., Moore C. V. *Blood*, 1948, v. 3, p. 526.
- Dubach R., Moore C. V., Callender S. *J. Lab. clin. Med.*, 1955, v. 45, p. 599.
- Dubin I. N. *Am. J. Clin. Path.*, 1955, v. 25, p. 514.
- Dyke S. C., Young T. *Lancet*, 1938, v. 2, p. 817.
- Eadie G. S., Brown J. W. *Blood*, 1953, v. 8, p. 1110.
- Eadie G. S., Brown J. W. *J. clin. Invest.*, 1955, v. 34, p. 629.
- Eadie G. S., Brown J. W., Hilliard Jr., Harding F., Curtis W. G. *Acta haemat.*, 1955, v. 14, p. 88.
- Eastman N. J., Geiling E. M. K., Dehawder A. M. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1933, v. 53, p. 246.
- Erlandson M. E. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1962, v. 9, p. 673.
- Erlandson M. E., Schulman J., Stern G., Smith C. G. *Pediatrics*, 1958, v. 22, p. 910.
- Erlandson M. E. et al. *Blood*, 1962, v. 19, p. 359.
- Erslev A. J. *Blood*, 1959, v. 14, p. 386.
- Erslev A. J., Lavietes P. H., Wagenen G. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, v. 83, p. 548.
- Estren S., Dameshek W. *Am. J. Dis. Child.*, 1947, v. 73, p. 671.
- Evans R. S., Duane R. T. *Blood*, 1949, v. 4, p. 1196.
- Evans R. S., Takahashi K., Duane R. T., Payne R., Liu C. *Arch. Int. Med.*, 1951, v. 87, p. 48.
- Fanconi G. *Jahrb. fur Kinderh.*, 1927, Bd. 117, S. 257.
- Fegler G. *Nature*, 1952, v. 170, p. 624.
- Fessas P., Stamatoyannopoulos G., Karaklis A. *Blood*, 1962, v. 19, p. 1.
- Finch C. A. *Blood*, 1950, v. 5, p. 983.
- Finch C. A., Noyes W. D. *J.A.M.A.*, 1961, v. 175, p. 1163.
- Fink H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, v. 119, p. 680.
- Fischer R. A. *The Genetic theory of natural selection.* New York, 1958.
- Fontes G., Thivolle L. *Sang.*, 1936, v. 10, p. 144.
- Foy H., Kondi A. *J. Path. Bact.*, 1953, v. 65, p. 559.
- Foy H., Kondi A., Mbaya V. *Brit. J. Nutr.*, 1964, v. 18, p. 307.
- Fried W., Pizak L., Jacobson L. O., Goldwasser E. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1957, v. 94, p. 237.

- Friedmann B., Brabec V. et al. Z. ges. inn. Med., 1961, Bd. 1, S. 12.
- Fudenberg H., Barry J., Dameshek W. Blood, 1958, v. 13, p. 201.
- Fudenberg H., Solomon A. Sang, 1961, v. 6, p. 68.
- Gairdner D., Marks J., Roscol J. D. Arch. Dis. Child., 1952, v. 27, p. 214.
- Gajdos-Török M., Mantz J. M., Schirardin H. Presse Méd., 1965, v. 73, p. 119.
- Gallagher N. J., Seipert G. L. et al. J. Lab. clin. Med., 1963, v. 61, p. 258.
- Gasser C. Helv. pediat. Acta, 1949, v. 4, p. 107.
- Gasser C. Die Hämolitischen Syndrome im Kindesalter. Stuttgart, 1951.
- Gasser C. Helv. pediat. Acta, 1954, v. 9, p. 285.
- Gasser C. Pediat. Clin. N. Am. Symposium on Pediatric Hematology, 1957, p. 445.
- Gasser C. J. Pediat., 1959, v. 54, p. 673.
- Gasser C., Gantier E., Steck A., Siebenmann R. E., Oeschlin R. Schweiz. med. Wschr., 1955, Bd 85, S. 905.
- Gellin G., Iborre M. Les anémies megaloblastiques de l'enfance. Paris, 1955.
- Gerald P. S., Diamond L. K. Blood, 1958, v. 13, p. 835.
- Giblett E. R. The 11th Congress of the Intern. Soc. of Haematology, Sydney, 1966, p. 251.
- Gibson Q. H. Biochem. J., 1948, v. 42, p. 13.
- Gilles H. N., Watson-Williams E. J., Ball P. A. J. Quart. Rev. Med., 1964, v. 33, p. 1.
- Gillman J., Gillman T. Arch. Path., 1945, v. 40, p. 239.
- Githens J. H., Hathaway W. E. Pediat. Clin. N. Am., 1962, v. 9, p. 619.
- Gley C. R. Biol., 1955, v. 149, p. 635.
- Goldberg A., Rimington C. Diseases of porphyrin metabolism. Springfield, 1962.
- Goldbloom R. B., Fischer E., Reinhold J., Hsia D. Y. Y. Blood, 1953, v. 8, p. 165.
- Gordon A. S. et al. Цит. по Л. И. Идельсону, 1964.
- Granick S. Bull. N. Y. Acad. Med., 1954, v. 30, p. 81.
- Grant W. C. Am. J. Physiol., 1952, v. 171, p. 728.
- Grant W. C., Root W. S. Am. J. Physiol., 1947, v. 150, p. 618.
- Greenberg M. S., Kass E. H. Arch. Int. Med., 1958, v. 101, p. 355.
- Greppi E. Minerva Med., 1928, v. 8, p. 1.
- Grinstein M., Bannerman R. M., Vavra J. D., Moore C. V. Am. J. Med., 1960, v. 29, p. 18.
- Gross R. T., Hurwitz R. E. Pediatrics, 1958, v. 22, p. 453.
- Gross R. T., Marks P. A., Hurwitz R. E., Beasley J., Sui M. Am. J. Dis. Child., 1958, v. 96, p. 436.
- Grunke W. Lehrbuch der Hämatologie. Jena, 1962.
- Guest G. M., Brown E. W., Lahey M. E. Pediat. Clin. N. Am., Symposium of Pediatric hematology, 1957, p. 357.
- Gurney C. W., Fried W. The 11th Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 219.
- Gurney C. W., Wackman N., Filmanowicz E. Blood, 1961, 17, 531.
- Haberman S., Hill J. M., Soules D. E. Rev. d'Hemat., 1954, v. 9, p. 510.
- Haddow A. Brit. med. Bull., 1958, v. 14, p. 79.
- Hahn P. F., Bale W. F., Lawrence E. O., Whipple G. H. J. exp. Med., 1939, v. 69, p. 739.
- Halger-Aronson B. Am. J. Med., 1963, v. 35, p. 450.
- Ham I. H. (edit.) A syllabus of laboratory examination in clinical diagnosis. Cambridge, 1950.
- Hammond D., Murphy A. Pediatrics, 1960, v. 25, p. 362.
- Harber L. C., Fleischer A. C., Barr R. L. J.A.M.A., 1964, v. 189, p. 191.
- (Hartman Ph., Suskind S. R.) Хартман Ф., Саскайнд З. Действие гена. М., 1966 (пер. с англ.)
- Hawald B. et al. Lancet, 1964, v. 2, p. 18.
- Hayem G. Presse med., 1898, v. 6, p. 121.
- Heilmeyer L. Handbuch der inneren Med., Bd 2. Berlin, 1951.
- Heilmeyer L., Begemann H. Blut u. Blutkrankheiten. Berlin, 1951.
- Heilmeyer L., Hittmair A. Handbuch der gesamten Hämatologie. München, 1960.

- Heilmeyer L., Westhäuser R. Z. klin. Med., 1932, Bd 121, S. 361.
- Hennemann H. H., Kubowitz F., Kragen H. Z. ges. inn. Med., 1955, Bd 10, S. 946.
- Herbert V. 11th Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 109.
- Herrick J. B. Arch. intern. Med., 1910, v. 6, p. 517.
- Higashi O., Koseki E., Higushi M. Arch. Dis. Child., 1953, v. 28, p. 359.
- Hirashima K., Takaku F. Blood, 1962, v. 20, p. 1.
- Hirszfeld L. Probleme der Blutgruppenforschung. Jena, 1960.
- Hodgson G., Toha J. Blood, 1954, v. 9, p. 299.
- Hollingsworth J. W. J. Lab. clin. Invest., 1955, v. 45, p. 469.
- Hollingsworth J. W. et al. J. Lab. clin. Med., 1955, v. 45, p. 920.
- Holmberg C., Laurell C. Acta Chem. Scand., 1948, v. 2, p. 550.
- Horwitt M. K., Century B., Zeman A. A. Am. J. clin. Nutr., 1963, v. 12, p. 99.
- Huehns E. R. The 11th Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 420.
- Huehns E. R., Dance N., Beaven G. H., Kell J. V., Hecht F., Motulsky A. G. Nature, 1964, v. 201, p. 1095.
- Huehns E. R., Shooter E. M. J. Med. Genet., 1965, v. 2, p. 48.
- Huff R. L., Hennessy T. G. et al. J. clin. Invest., 1950, v. 29, p. 1041.
- Hughes Jones N. C., Mollison P. L. Clin. Sci., 1956, v. 15, p. 207.
- Huisman T. H., Meyering C. A. et al. Clin. chim. Acta, 1960, v. 5, p. 103.
- Hunt J. A., Lehmann H. Nature, 1959, v. 184, p. 872.
- Hussain R., Patwardahn V. N. Lancet, 1959, v. 1, p. 1073.
- Hussain R., Walker R. B., Layrisse M., Clark P., Finch C. A. Amer. J. clin. Nutr., 1965, v. 16, p. 464.
- Hutchinson H. E., Ferguson-Smith M. A. J. Clin. Path., 1959, v. 12, p. 451.
- Han J., Guggenheim K., Ickowicz M. Brit. J. Haemat., 1963, v. 9, p. 25.
- Ingram V. M. The hemoglobins in genetics and evolution. New York, 1963.
- Ingram V. M., Stretton A. O. W. Nature, 1959, v. 184, p. 1903.
- Itano H. A. Arch. intern. Med., 1955, v. 96, p. 287.
- Itano H. A., Neel J. V. Proc. Nat. Acad. Sci., 1950, v. 36, p. 613.
- Itano H. A., Pauling L. Nature, 1961, v. 191, p. 398.
- Jacobs A., Kilpatrick G. S., Withey J. L. Postgrad. med., 1965, v. 41, p. 418.
- Jacobson L. O., Goldwasser E., Fried W., Plzak L. Nature, 1957, v. 179, p. 633.
- Jadhav M., Webb J. K. G., Vaishnav S., Baker S. J. Lancet, 1962, p. 903.
- James G. W., Purnell O. J., Evans E. J. J. clin. Invest., 1951, v. 30, p. 181.
- Jandl J. H., Greenberg M. S., Yonemoto R. H., Castle W. B. J. clin. Invest., 1956, v. 35, p. 842.
- Johnson R. C. J.A.M.A., 1944, v. 124, p. 1250.
- Jonxis J. H. P. J. Pediat., 1961, v. 59, p. 765.
- Josephs H. W. Medicine, 1936, v. 15, p. 307.
- Josephs H. W. Medicine, 1953, v. 32, p. 125.
- Joske R. G., McAlister J. M., Pranker T. A. Clin. Sci., 1956, v. 15, p. 511.
- Kabat E. A., Mayer M. M. Experimental immunochemistry. Springfield, 1948.
- Kaplan E., Zuelzer W. W. J. Lab. clin. Med., 1950, v. 36, p. 517.
- Kaplan E., Zuelzer W. W., Mouriquand C. Blood, 1954, v. 9, p. 203.
- Kates M., Allison A. C., Janes A. T. Biochim. biophys. Acta, 1961, v. 48, p. 571.
- Kaye B. B. Am. J. Surg., 1956, v. 92, p. 123.
- Kho Lien-Keng, Odang O. Am. J. Dis. Child., 1957, v. 97, p. 209.
- Kirkman H. N., Riley H. D. Am. J. Dis. Child., 1961, v. 102, p. 313.
- Knoll W. Z. mikr. Anat., 1929, Bd 18, S. 199.
- Körber E., Цур. no Bischoff H. Z. Z. ges. exp. Med., 1926, Bd 48, S. 472.
- Komiya E. Die Zentralnervöse Regulation des Blutbildes. Stuttgart, 1956.
- Kornberg A., Tabor H., Sebrell W. H. Am. J. Physiol., 1945, v. 143, p. 434.

- Korst D. R., Bethell F. H. *Clin. Res. Proc.*, 1957, v. 5, p. 142.
- Krammer A., Cartwright G. E., Wintrobe M. M. *Blood*, 1954, v. 9, p. 183.
- Kravitz H., Elegant L. D., Kaiser E., Kagan B. M. *Am. j. Dis. Child.*, 1956, v. 91, p. 1.
- Kriss J. P., Carnes W. H., Gross R. T. *J.A.M.A.*, 1955, v. 157, p. 117.
- Krivit W., Smith R. T., Marvin J. F., Read R., Good R. A. *J. Pediat.*, 1956, v. 49, p. 245.
- Krzymowski T. 8th Congress of haematology. Wien, 1961, 138.
- Krzymowski T., Krzymowska L. *Acta physiol. polonica*, 1959, v. 10, p. 349.
- Künzer W. *Kinderheilk.*, 1955, Bd 77, S. 249.
- Kumar S., Saraya A. K. *Acta haemat.*, 1962, v. 27, p. 306.
- Kunkel H. G., Wallenius G. *Science*, 1955, v. 122, p. 288.
- Kuratowska Z., Lewartowski B., Michalak E. *Blood*, 1961, v. 18, p. 527.
- Lahey M. E. *Pediat. clin. N. Am. Symposium on Pediatric Hematology*, 1957, p. 481.
- Laytha L. G., Oliver R. В кн.: *Ciba found. on haemopieses*. London, 1960, p. 289.
- Lambers K., Kloss G. *Ärzt. Wschr.*, 1959, Bd 37, S. 710.
- Landsteiner K., Wiener A. S. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1940, v. 43, p. 223.
- Lane M., Alfrey C. P. *Blood*, 1965, v. 25, p. 432.
- Lane M., Alfrey C. P., Mengel C. E., Doherty M. A. *J. clin. Invest.*, 1964, v. 43, p. 357.
- Laski B., Wake E. et al. *Am. J. Dis. Child.*, 1960, v. 100, p. 524.
- Laurell C. B., Nyman M. *Blood*, 1957, v. 12, p. 493.
- Lausecker C., Hartleyb H., Gajdos A. et al. *Arch. franc. Pediat.*, 1965, v. 22, p. 139.
- Layrisse M. The 11th Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 94.
- Layrisse M., Roche M. *Am. J. Hyg.*, 1964, v. 79, p. 279.
- Lederer M. A. *Am. J. med. Sci.*, 1925, v. 170, p. 500.
- Lehmann H. *Brit. med. Bull.*, 1959, v. 15, p. 40.
- Lehmann H., Huntsman R. G. *Man's Haemoglobins*. Amsterdam, 1966.
- Lehmann H., Raper C. *Nature*, 1949, v. 164, p. 494.
- Leitner W. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1939, Bd 183, S. 607.
- Levine P., Burnham L., Katzin E. M., Vogel P. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1941, v. 42, p. 925.
- Lewis S. M., Szur L., Dacie J. V. 7th European Congr. Haem. Abstr., 1959.
- Li Ching-chun. *Human genetics*. New York, 1961.
- Lie Injo Luang Eng, Lie Hong Gie. *Acta haemat.*, 1961, v. 25, p. 192.
- Linman J. W., Long M. J. *Blood*, 1958, v. 13, p. 226.
- Livingstone F. B. *Evolution*, 1964, v. 18, p. 685.
- Loeb V. J., Moore C. V., Dubach R. *Am. J. Med.*, 1953, v. 15, p. 499.
- Löhr G., Waller H. *Med. Klin.*, 1962, Bd 57, S. 1521.
- Loge J. P., Lange R. D., Moore C. V. *Am. J. Med.*, 1958, v. 24, p. 4.
- Loutit J. F. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1946, v. 39, p. 757.
- Lüdin H. *Hemoglobin-Colloquium*. Wien, 1961; Stuttgart, 1962.
- Luhby A. L. J. *Pediat.*, 1959, v. 54, p. 617.
- Luisada A. *Medicine*, 1941, v. 20, p. 229.
- Mac Donald W. P. *Med. J. Australia*, 1951, v. 1, p. 145.
- Mac Iver J. E. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1962, v. 9, p. 727.
- Magnus C. A. *Arch. klin. exp. Derm.*, 1964, Bd 219, S. 724.
- Majaj A. S., Dinning J. S., Azzam S. A., Darby W. J. *Am. J. clin. Nutr.*, 1963, v. 12, p. 374.
- Marcolongo F. *Rec. Prog. Med.*, 1953, v. 15, p. 137.
- Margolies M. P. *Medicine*, 1951, v. 30, p. 357.
- Markowitz H., Cartwright G. E., Wintrobe M. M. *J. biol. Chem.*, 1959, v. 234, p. 40.
- Marks P. A., Gross R. T. *J. clin. Invest.*, 1959, v. 38, p. 2253.
- Marmot A., Bianchi V. *Acta haemat.*, 1948, v. 1, p. 4.
- (Mathe G.) Марэ Ж. *Пробл. гематол.*, 1966, № 2, с. 7.
- May Ch. D., Nelson E. N., Lowe C. U., Salmon R. J. *Am. J. Dis. Child.*, 1950, v. 80, p. 191.

- McAllister R., Martin G. M., Pelter N., Benditt E. P. Proc. of the second intern. congress of human genetics. Rome, 1961.
- McCarthy E. F. J. *Physiol.*, 1943, v. 102, p. 55.
- McCarthy J. K. *J. Lab. clin. Med.*, 1934, v. 19, p. 612.
- McCormick W. F. *Am. J. med. Sci.*, 1961, v. 241, p. 329.
- McCurdy P. R., Kirkman H. N. et al. *J. Lab. clin. Med.*, 1966, v. 67, p. 374.
- McDouglas R. A., Shively J. A., Palmer C. *Am. J. Dis. Child.*, 1959, v. 97, p. 92.
- McElfresh A. E. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1962, v. 9, p. 665.
- McFadzean A. J. S., Davis L. J. *Quart. J. Med.*, 1949, v. 18, p. 57.
- McFarland W., Galbraith R. G., Miale A. *Blood*, 1960, v. 15, p. 741.
- McFarland W., Pearson H. A. *Ann. Int. Med.*, 1960, v. 53, p. 510.
- (Меккусик В.) Маккьюсик В. *Генетика человека*. М., 1967 (пер. с англ.)
- Merrill J. P. *J. clin. Invest.*, 1964, v. 43, p. 2158.
- Mersky C. *Brit. med. J.*, 1953, v. 2, p. 1353.
- Meyer T., Angus J. *Arch. Dis. Child.*, 1956, v. 31, p. 212.
- Micheli F. *Цит. по Casal P. Erythrocytes et erythropathies*. Paris, 1957.
- Miescher F. *Correspondenz-Blatt für Schweizerische Aerzte*. 1893, Bd 23, S. 809.
- Miller A. A. *J. Pediat.*, 1957, v. 51, p. 233.
- Miller G., Shumway C. N., Young L. E. *Ped. Clin. N. Am. Symposium on Pediatric Hematology*, 1957, p. 429.
- Mills S. D., Mason H. L. *Am. J. Dis. Child.*, 1952, v. 84, p. 322.
- Minnich V., Nanakorn S., Chongareonsuc S., Kochaseni E. *Blood*, 1954, v. 9, p. 1.
- Minot G. R., Castle W. B. *Pathological physiology and clinical description of the anemias*. New York, 1936.
- Moeschlin S. *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart, 1959.
- Mohler D. N., Crackett C. L. *Blood*, 1964, v. 23, p. 427.
- Mohler D. N., Leavell B. S. *Ann. Int. Med.*, 1958, v. 49, p. 326.
- Mollison P. L. *Lancet*, 1952, v. 2, p. 219.
- Mollison P. L. *Blood transfusion in clinical medicine*. Oxford, 1966.
- Mollison P. L., Veall N., Cutbush M. *Arch. Dis. Child.*, 1950, v. 25, p. 252.
- Motulsky A. G. *Nature*, 1956, v. 178, p. 1055.
- Motulsky A. G., Crosby W. H., Rappaport H. *Blood*, 1954, v. 9, p. 749.
- Motulsky A. G., Singer K., Crosby W. H., Smith V. *Blood*, 1954, v. 9, p. 57.
- Muller G. J., Jonxis J. H. P. *Nature*, 1960, v. 188, p. 949.
- Naets J. P. *J. clin. Invest.*, 1960, v. 39, p. 102.
- Nathan D. G. et al. *New Engl. J. Med.*, 1965, v. 272, p. 118.
- Nathan D. G., Schupak E., Stohlman F. Jr., Merrill J. P. *J. clin. Invest.*, 1964, v. 43, p. 2158.
- Neel J. V. *Science*, 1949, v. 110, p. 64.
- Neel J. V. *Ped. Clin. N. Am. Symposium on Pediatrics Hematology*, 1957, p. 325.
- Newton W. A. Jr., Bass J. C. *Am. J. Dis. Child.*, 1958, v. 96, p. 501.
- Nicum W. L., Jackson R. L., Stearns G. *Am. J. Dis. Child.*, 1953, v. 86, p. 553.
- Nizet A. *Acta med. Scand.*, 1947, v. 127, p. 565.
- Osgood E. S. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1957, v. 18, p. 55.
- Osnes S. *Brit. med. J.*, 1959, v. 11, p. 650.
- Owren P. A. *Blood*, 1948, v. 3, p. 231.
- Patwardhan V. H. *J. Am. med. Wom. Ass.*, 1963, v. 18, p. 375.
- Pauling L., Itano A. H., Singer S. J., Wells J. C. *Science*, 1949, v. 110, p. 543.
- Pearson H. A. *Ped. Clin. N. Am.*, 1962, v. 9, p. 635.
- Penfold J. B., Lipscomb J. M. *Quart. J. Med.*, 1943, v. 12, p. 157.
- Pierce P. P., Aldrich C. A. *J. Pediat.*, 1943, v. 22, p. 30.
- Polonovski M., Jayle M. F. C. R. *Acad. Sci.*, 1938, v. 241, p. 517.
- Ponder E. *J. gen. Physiol.*, 1944, v. 27, p. 483.
- Ponder E. *Hemolysis and related phenomena*. New York, 1948.
- Porter I. H., Boyer S. H. *Proc. 9th Europ. Soc. Haemat. Lisbon*, 1963.
- Porter I. H., Lowe B. A. *Blood*, 1963, v. 22, p. 521.
- Prankerd T. A. *J. The red cell*. Oxford, 1961.
- Prankred T. A. J., Altman K. L., Young L. E. *J. clin. Invest.*, 1955, v. 34, p. 1268.

- Prins H. K., Oort M., Loos J. S., Zürcher C., Beckers T. *Blood* 1966, v. 27, p. 145.
- Rachmilewitz M. *Scand. J. Haemat.*, 1965, v. 3, p. 19.
- Radochova D., Smid A. et al. *Z. ges. inn. Med.*, 1961, Bd 16, S. 210.
- Rambach W. A., Alt H. L., Copper J. A. D. *Blood*, 1957, v. 12, p. 1101.
- Ramsay D. H. V., Harvey C. C. *Lancet*, 1959, v. 1, p. 910.
- Rapper A. B. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, v. 53, p. 110.
- Rapoport S., Luebering J. J. *Biol. Chem.*, 1950, v. 189, p. 683.
- Rapoport S. *Folia Haemat.*, 1956, v. 74, p. 276.
- Rapoport S. *Medizinische Biochemie*. Berlin, 1964.
- Rawson A. S., Abelson N. M. J. *Immunol.*, 1960, v. 85, p. 640.
- Reinhold J. *Arch. Dis. Child.*, 1954, v. 29, p. 201.
- Reissmann K. R. *Blood*, 1964, v. 23, p. 137.
- Reissmann K. R., Ruth W. E., Nomura T. J. *clin. Invest.*, 1961, v. 40, p. 1826.
- Remenchik A. P., Schuckmell N., Duniewicz J. M., Best W. R. J. *Lab. clin. Med.*, 1958, v. 51, p. 753.
- Reynolds J., Follette J. H., Valentine W. N. J. *Lab. clin. Med.* 1957, v. 50, p. 78.
- Rhinesmith H. S., Schroeder W. A., Martin N. J. *Am. Chem. Soc.* 1958, v. 80, p. 3358.
- Richet G., Alagille D., Fournier E. *Presse med. (Paris)*, 1954, v. 62, p. 50.
- Rieders F., Briedger H. J. A. M. A., 1953, v. 151, p. 1490.
- Rietti T. *Atti Acad. Sci. Med. Ferrara*, 1925, v. 2, p. 14.
- Rigas D. A., Koler R. D., Osgood E. E. J. *Lab. clin. Med.*, 1956, v. 47, p. 51.
- Rimington C. *Brit. med. Bull.*, 1959, v. 15, p. 19.
- Rimington C., Cripps D. Y. *Lancet*. 1965, v. 1, p. 624.
- Robins M. M., Noyes W. D. *New Engl. J. Med.*, 1961, v. 265, p. 974.
- Robscheit-Robbins F. S., Whipple G. H. *Am. J. Physiol.*, 1941, v. 134, p. 263.
- Romer M. A., Dorken H. *Folia Haemat.*, 1956, v. 1, p. 96.
- Rosenfield R. E. *Blood*, 1955, v. 10, p. 17.
- Rosin A., Rachmilewitz M. *Blood*, 1948, v. 3, p. 165.
- Ross J. D., Desforges J. F. *Pediatrics*, 1959, v. 23, p. 718.
- Rosse W. F., Berry R. J., Waldman T. A. J. *clin. Invest.*, 1963, v. 42, p. 124.
- Sabine J. C., Jung E. D., Fish M. B., Pestamer L. C., Rankin E. R. *Brit. J. Haemat.*, 1963, v. 9, p. 164.
- Salera N., Tamburine G. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1953, v. 29, p. 1734.
- Salts N. J., Wiznitzer T., Czaczakis W. J. *Arch. Surg.* 1961, v. 82, p. 360.
- Schapira G., Dreyfus J. C. *Le fer. Paris*, 1958.
- Schneider A. S. et al. *New Engl. J. Med.*, 1965, v. 272, p. 229.
- Schorr J. B., Radel E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, v. 119, p. 703.
- Schroeder W. A., Matsuda G. J. *Ann. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 1521.
- Schulman M. D., Smith C. H., Stern G. S. *Am. J. Dis. Child.*, 1954, v. 88, p. 567.
- Schulz J., Smith N. J. *Am. J. Dis. Child.*, 1958, v. 95, p. 120.
- Schwartz H. C., Cartwright G. E., Smith E. L., Wintrobe M. M. *Blood.*, 1959, v. 14, p. 486.
- Schwartz S. O., Motto S. A. *Am. J. med. Sci.*, 1949, v. 218, p. 563.
- Scott R. B. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1962, v. 9, p. 649.
- Scott R. B., Crawford R. P., Jenkins M. E. *Am. J. Dis. Child.*, 1948, v. 75, p. 842.
- Scott R. B., Ferguson A. D. *Am. J. Dis. Child.*, 1960, v. 100, p. 111.
- Seip M. *Acta med. Scand. Suppl.*, 282, 1953.
- Seip M. *Acta paediat.*, 1956, v. 44, p. 355.
- Seip M. *Acta paediat.*, 1961, v. 50, p. 561.
- Selwyn J. G., Dacie J. V. *Blood*, 1954, v. 9, p. 414.
- Shahidi N. T., Diamond L. K. *Am. J. Dis. Child.*, 1959, v. 98, p. 293.
- Shahidi N. T., Diamond L. K. *New Engl. J. Med.*, 1960, v. 262, p. 137.
- Shahidi N. T., Diamond L. K. *New Engl. J. Med.*, 1961, v. 264, p. 953.
- Shahidi N. T., Gerald P. S., Diamond L. K. *New Engl. J. Med.*, 1962, v. 266, p. 117.

- Sharpe L. M., Peacock W. C., Cooke R., Harris R. S. *J. Nutr.*, 1950, v. 41, p. 433.
- Singer K., Fischer B., Perlstein M. A. *Blood*, 1952, v. 7, p. 577.
- Singer K., King I. C., Robin S. J. *Lab. clin. Med.*, 1948, v. 33, p. 1068.
- Singer K., Kraus A. P. et al. *Blood*, 1954, v. 9, p. 1032.
- Singh J., Bird G. W. G. *Lancet*, 1960, v. 1, p. 92.
- Siniscalco M., Bernini L., Latte B., Motulsky A. G. *Nature*, 1961, v. 190, p. 1179.
- Smiley R. K., Dempsey H., Villeneuve P., Campbell J. S. *Blood*, 1956, v. 11, p. 324.
- Smith C. H. *J. Pediat.*, 1953, v. 43, p. 457.
- Smith C. H. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1954, v. 30, p. 155.
- Smith C. H. *Blood diseases of infancy and childhood*. St. Louis, 1960.
- Smith C. H., Erlandson M. E., Schulman S., Stern G. *Am. J. Med.*, 1957, v. 22, p. 390.
- Smith R. S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, v. 119, p. 776.
- Smithies O. *Biochem. J.*, 1955, v. 61, p. 629.
- Snyderman S. E., Holt L. E., Carretero R., Jacobs K. J. *clin. Nutr.*, 1953, v. 1, p. 200.
- Solem J. H., Myhre K. *Chronic Nord. Med.*, 1960, v. 63, p. 560.
- Spector H., Maass A. R., Mishaud L., Elvehjem C. A., Hard E. D. *J. biol. Chem.*, 1943, v. 150, p. 75.
- Stamatoyannopoulos G. et al. *Lancet*, 1964, v. 2, p. 932.
- Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Frederickson D. S. *The Metabolic basis in inherited disease*. New York, 1960.
- Steiner M., Baldini M., Dameshek W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, v. 119, p. 548.
- Stewart A., Birnbeck J. *J. Pediat.*, 1962, v. 61, p. 3.
- Stich W. *Arch. klin. exp. Derm.*, 1964, v. 219, p. 719.
- Stohlman E., Rath C. E., Rose J. C. *Blood*, 1954, v. 9, p. 721.
- Sturgeon P. *Pediatrics*, 1956, v. 18, p. 267.
- Sturgeon P., Finch C. A. *Blood*, 1957, v. 12, p. 64.
- Suderman H. J., White F. D., Israels L. G. *Science*, 1957, v. 126, p. 650.
- Suess J., Limentani D., Dameshek W., Doloff M. J. *Blood*, 1948, v. 3, p. 1290.
- Szeinberg A., Asher J., Sheba C. *Blood*, 1958, v. 13, p. 348.
- Tabacian H., Altman K. J., Young L. E. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1956, v. 92, p. 712.
- Tanaka K. R., Calentine W. N., Miwa S. A. *Blood*, 1962, v. 19, p. 267.
- Tempka T. *Choroby uktadu krwioworczego*. Warszawa, 1954.
- Thompson W. P. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1939, v. 15, p. 177.
- Tocantis L. M. *Blood*, 1961, v. 18, p. 225.
- Topley E. *Biobl. haemat.*, 1958, v. 7, p. 64.
- Troup S. B., Swischer S. N., Young L. E. *Am. J. Med.*, 1960, v. 28, p. 751.
- Tshudy D. P. *J.A.M.A.*, 1965, v. 191, p. 718.
- Turnbull E. P. N., Walker J. *Arch. Dis. Child.*, 1955, v. 30, p. 102.
- Valentine W. N., Tanaka K. R., Miwa S. A. *J. Ass. Am. Physiol.*, 1961, v. 71, p. 100.
- Van Dyke D. C., Layrisse M., Pollycove M. et al. *Blood*, 1961, v. 18, p. 187.
- Van Dyke D. C., Simpson M. E. et al. *Blood*, 1957, v. 12, p. 539.
- Vaughan V. C. *Postgrad. Med.*, 1955, v. 18, p. 115.
- Vecchio F. *Progr. med.*, 1948, v. 4, p. 201.
- de Vialat F. C. R. de l'Ac. Sci., 1890, v. 111, p. 917.
- Videbaek A. *Acta med. Scand.*, 1962, v. 171, p. 463.
- Volviler W. *Am. J. Med.*, 1957, v. 23, p. 250.
- Waek J. P., Wyatt J. P. *Arch. Path.*, 1959, v. 67, p. 237.
- Walker J., Turnbull E. P. N. *Lancet*, 1953, v. 2, p. 312.
- Wallerstein H. *Science*, 1946, v. 103, p. 2680.
- Warninghoff G., Hausmann K. *Acta haemat.*, 1955, v. 14, p. 273.
- Wasi P., Block M. *Blood*, 1961, v. 17, p. 597.
- Watson C. J. *Am. J. clin. Parh.*, 1936, v. 6, p. 458.
- Watson R. J., Decker E., Lichtman H. C. *Pediatrics*, 1953, v. 21, p. 40.



- Weatherall D. J. The thalassemia syndromes. Oxford, 1965.
- Weicker H. Klin. Wschr., 1953, Bd 31, S. 637.
- Weicker H. Aertzl. Wschr., 1954, Bd 9, S. 1017.
- Weicker H. Schweiz. med. Wschr., 1959, Bd 41, S. 1081.
- Weige K., Holub J., Homolka J. Pediat. Listy, 1951, v. 45, p. 111.
- Weippl G. Wien. klin. Wschr., 1958, Bd 45, S. 859.
- Wheeler J. T., Krevans J. R. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1961, v. 109, p. 217.
- Wheeler W. E., Ambuel J. P. Pediatr. Clin. N. Am. Symposium on Pediatric Hematology, 1957, p. 383.
- Whipple G. H., Madden S. C. Medicine, 1944, v. 23, p. 215.
- Whitby L. E. H., Britton C. J. C. Disorders of the blood. London, 1947.
- Wickes J. G. Brit. med. J., 1961, v. 2, p. 1435.
- Widal D., Abram P., Brule M. Arch. Mal. Coeur, 1908, v. 1, p. 193.
- Wiener A. S. Proc. Soc. exp. Biol., 1949, v. 7, p. 576.
- Wills L. Цит. по Smith C. (1960).
- Wills L., Metha M. M. Indian J. Med. Res., 1930, v. 17, p. 777.
- Willy H. Helv. paediat. Acta, 1956, v. 11, p. 325.
- Wingstrand H., Selander S. Acta med. Scand., 1960, v. 167, p. 309.
- Wintrobe M. M. Clinical hematology. London, 1961.
- Wintrobe M. M., Buschke W., Follis R. H., Humphreys S. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1944, v. 75, p. 102.
- Wintrobe M. M., Follis R. H. et al. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1943, v. 72, p. 1.
- Witebsky E. Blood, 1948, v. 3, p. 6.
- Witts L. J. The 11<sup>th</sup> Congress of the international society of haematology. Sydney, 1966, p. 85.
- Wolff J. A. Pediat. Clin. N. Am. Symposium on Pediatric Hematology, 1957, p. 469.
- Wolff J. A., Michaels R. H., Von Hofe F. H. Blood, 1958, v. 8, p. 492.
- Wolff J. A., Ultmann J. E., Sitarz A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, v. 119, p. 686.
- Woodruff A. W. Brit.-med. J., 1955, v. 1, p. 1297.
- Wyandt H., Bancroft P. M., Winship T. O. Arch. Int. Med., 1941, v. 68, p. 1043.
- Zaino E. C. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, v. 119, p. 123.
- Zinkham W. H., Childs B. Am. J. Dis. Child., 1957, v. 94, p. 420.
- Zinkham W. H., Childs B. Pediatrics, 1958, v. 22, p. 481.
- Zinkham W. H., Diamond L. K. Blood, 1952, v. 7, p. 592.
- Zinkham W. H., Lenhard A. E. J. Pediat., 1959, v. 55, p. 319.
- Zipursky A. Pediat. Clin. N. Am., 1962, v. 9, p. 559.
- Zuelzer W. W. Amer. J. Dis. Child., 1949, v. 77, p. 482.
- Zuelzer W. W. 6 International congress of the international society of hematology. Boston, 1956.
- Zuelzer W. W. Pediat. Clin. N. Am., 1957, p. 347.
- Zuelzer W. W., Apt L. J.A.M.A., 1949, v. 141, p. 185.
- Zuelzer W. W., Cohen F. Pediat. Clin. N. Am. Symposium on Pediatric Hematology, 1957, p. 405.
- Zuelzer W. W., Neel J. V., Robinson A. R. В кн.: Progress in hematology. New York, 1956, p. 91.
- Young L. E., Izzo W. J., Altman K. J., Swisher S. N. Blood, 1956, v. 11, p. 977.

## О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие . . . . .	3
<b>Глава I. Морфофизиология эритроцитов . . . . .</b>	<b>5</b>
1. Функции и строение эритроцитов . . . . .	14
2. Нормальные показатели красной крови у детей . . . . .	23
3. Морфологические аномалии эритроцитов . . . . .	28
<b>Глава II. Образование и разрушение эритроцитов . . . . .</b>	<b>28</b>
1. Разрушение эритроцитов . . . . .	33
2. Эритропоэз . . . . .	43
3. Основы математической теории кинетики эритроцитов . . . . .	50
<b>Глава III. Общие сведения об анемиях детского возраста . . . . .</b>	<b>50</b>
1. Этиология, патогенез и классификация анемий детского возраста . . . . .	58
2. Клинические и гематологические проявления анемий . . . . .	62
<b>Глава IV. Железодефицитные анемии . . . . .</b>	<b>62</b>
1. Обмен железа в организме . . . . .	75
2. Железодефицитные анемии у детей среднего и старшего возраста . . . . .	85
3. «Физиологическая анемия» детей младшего возраста и анемия недоношенных детей . . . . .	94
<b>Глава V. Витаминно- и протеинодефицитные анемии . . . . .</b>	<b>94</b>
1. Общие сведения и классификация витаминдефицитных анемий . . . . .	99
2. Алиментарная мегалобластическая анемия раннего детского возраста . . . . .	103
3. Мегалобластические анемии вследствие нарушения всасывания из кишечника . . . . .	106
4. Глистная мегалобластическая анемия . . . . .	107
5. Протеинодефицитные анемии и анемии, связанные с дефицитом некоторых витаминов . . . . .	113
<b>Глава VI. Гипопластические и апластические анемии . . . . .</b>	<b>113</b>
1. Общие сведения и классификация . . . . .	117
2. Врожденные гипопластические состояния . . . . .	123
3. Приобретенные гипопластические состояния . . . . .	131
<b>Глава VII. Геморрагические анемии . . . . .</b>	<b>131</b>
1. Острая геморрагическая анемия . . . . .	137
2. Хроническая геморрагическая анемия . . . . .	142
<b>Глава VIII. Гемолитические анемии при наследственных аномалиях эритроцитов . . . . .</b>	<b>142</b>
1. Общие сведения и классификация . . . . .	149
2. Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия . . . . .	158
3. Наследственные несфероцитарные гемолитические анемии и наследственный овалоцитоз . . . . .	164
4. Гемолитические анемии при наследственной ферментативной недостаточности эритроцитов, вызванные лекарственными, химическими и растительными веществами . . . . .	170
5. Эритропорфирии . . . . .	174
<b>Глава IX. Гемоглобинопатии . . . . .</b>	<b>174</b>
1. Общие сведения и классификация . . . . .	174

2. Талассемия . . . . .	182
3. Серповидноклеточная анемия . . . . .	201
4. Различные гемоглобинопатии . . . . .	209
<i>Глава X. Иммунные гемолитические анемии . . . . .</i>	<i>216</i>
1. Иммунология эритроцитов . . . . .	216
2. Гемолитическая болезнь новорожденных вследствие резус-несовместимости	223
3. АВ0-гемолитическая болезнь новорожденных	238
4. Аутоиммунные гемолитические анемии . . . . .	242
<i>Глава XI. Анемии с комплексным патогенезом . . . . .</i>	<i>249</i>
1. Токсические анемии, метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия и карбокси- гемоглобинемия . . . . .	249
2. Анемии при ожоговой болезни . . . . .	255
3. Анемии при различных заболеваниях . . . . .	259
4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия . . . . .	268
<i>Глава XII. Дифференциальная диагностика анемий детского возраста . . . . .</i>	<i>271</i>
1. Диагностические показатели . . . . .	271
2. Диагностический анализ . . . . .	279
<i>Л и т е р а т у р а . . . . .</i>	<i>284</i>

МОСЯГИНА ЕЛЕНА НИКИФОРОВНА

**Анемии детского возраста**

Редактор Г. С. Калачева

Техн. редактор Н. И. Людковская. Корректор Т. Г. Засыпкина

Художественный редактор Н. И. Синякова. Оформление художника В. Г. Германа

---

Сдано в набор 6/VI 1969 г. Подписано к печати 24/X 1969 г. Формат бумаги 70×100<sup>1</sup>/<sub>16</sub> = 19,25 печ. л. + 0,13 печ. л. вкл. (условных 25,20 л.) 25,76 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Тираж 10 000 экз. МН-74

---

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8  
Заказ № 1008. Цена 2 р. 13 к.

Московская типография № 16 Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете  
Министров СССР  
Москва, Трехпрудный пер., 9