



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ



# Гематология

## Национальное руководство

Под редакцией проф. О.А. Рукавицына

Подготовлено под эгидой  
НКО «Ассоциация врачей-гематологов»  
и Ассоциации медицинских обществ по качеству



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	5
Методология создания и программа обеспечения качества.....	7
Список сокращений .....	9
Благодарности .....	15
Предисловие.....	16
<b>Раздел I. Общая часть .....</b>	<b>19</b>
Глава 1. Организация гематологической помощи в Российской Федерации: состояние, проблемы и перспективы. <i>А.П. Серяков, И.Н. Халястов, В.П. Поп</i> .....	20
Глава 2. Гематологическое образование в России.....	26
Глава 3. Современные представления о гемопоэзе и гемопоэтических факторах роста. <i>В.П. Поп</i> .....	31
Глава 4. Особенности обследования пациента с подозрением на заболевание системы крови. <i>О.А. Рукавицын</i> .....	42
Глава 5. Классификация и принципы патологоанатомической диагностики лимфом. <i>В.В. Байков</i> .....	47
Глава 6. Иммунология клеток крови. <i>Н.Н. Тупицын</i> .....	69
Глава 7. Лучевая диагностика при заболеваниях системы крови. <i>В.Н. Троян</i> .....	80
<b>Раздел II. Гемостаз, анемии и тромбоцитопении.....</b>	<b>89</b>
Глава 8. Общие представления о системе гемостаза. Гемофилии. ДВС. Тромбофилии. <i>Л.П. Папаян, С.И. Капустин, В.М. Шмелева, В.А. Кобилянская</i> .....	90
Глава 9. Анемии. <i>О.А. Рукавицын, М.Н. Зенина</i> .....	133
Глава 10. Апластическая анемия. <i>Е.Р. Шилова</i> .....	158
Глава 11. Заболевания, обусловленные нарушением регуляции системы комплемента. <i>Е.Р. Шилова</i> .....	163
Глава 12. Тромбоцитопении, тромбоцитопатии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, О.Н. Шатохина</i> .....	169
<b>Раздел III. Острые лейкозы, принципы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, гемотрансфузий и особые подходы к диагностике и лечению .....</b>	<b>179</b>
Глава 13. Острые лейкозы. <i>С.И. Моисеев</i> .....	180
Глава 14. Общие принципы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. <i>С.В. Шаманский</i> .....	219
Глава 15. Адоптивная онкоиммунотерапия: новые перспективы и альтернативы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. <i>В.П. Поп, О.А. Рукавицын</i> .....	250
Глава 16. Общие принципы переливания компонентов крови. <i>М.Д. Огородникова</i> .....	260
Глава 17. Особенности гематологии детского возраста. <i>Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов</i> .....	284
Глава 18. Особенности амбулаторного ведения пациентов с заболеваниями системы крови. <i>Л.Г. Ковалева</i> .....	292
Глава 19. Роль и возможности интегративной медицины в гематологии. <i>О.А. Елецкая, В.П. Поп, О.А. Рукавицын</i> .....	299
<b>Раздел IV. Миелопролиферативные заболевания.....</b>	<b>307</b>
Глава 20. Миелодиспластические синдромы. <i>С.В. Грицаев</i> .....	308
Глава 21. Классификация и патогенез миелопролиферативных заболеваний. <i>В.П. Поп</i> .....	342
Глава 22. Истинная полицитемия. <i>В.П. Поп</i> .....	346
Глава 23. Первичный миелофиброз. <i>В.П. Поп</i> .....	355
Глава 24. Эссенциальная тромбоцитемия. <i>В.П. Поп</i> .....	367
Глава 25. Редкие миелопролиферативные заболевания. <i>В.П. Поп</i> .....	377
Глава 26. Миелопролиферативные заболевания, ассоциированные с гиперэозинофилией. <i>В.П. Поп</i> .....	385
Глава 27. Хронический миелолейкоз. <i>Т.И. Поспелова, А.С. Лямкина</i> .....	392
<b>Раздел V. Лимфопролиферативные заболевания .....</b>	<b>411</b>
Глава 28. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации, прогнозе и оценке ответа на лечение неходжкинских лимфом. <i>В.П. Поп</i> .....	412
Глава 29. Лимфома Беркитта. <i>В.П. Поп</i> .....	424
Глава 30. Лимфома из клеток зоны мантии. <i>К.Д. Капланов</i> .....	430
Глава 31. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. <i>В.П. Поп</i> .....	438
Глава 32. Фолликулярная лимфома. <i>В.П. Поп</i> .....	452
Глава 33. Лимфомы маргинальной зоны. <i>В.П. Поп</i> .....	464
Глава 34. Первичная лимфома центральной нервной системы. <i>В.П. Поп</i> .....	472
Глава 35. Первичная лимфома серозных полостей. <i>В.П. Поп</i> .....	478
Глава 36. Т-клеточные лимфомы. <i>В.А. Доронин, Ю.А. Криволапов</i> .....	480
Глава 37. Лимфомы кожи. <i>И.А. Ламоткин</i> .....	491

Глава 38. Лимфома Ходжкина. <i>В.П. Поп</i> .....	512
Глава 39. Хронический лимфолейкоз. <i>В.П. Поп</i> .....	533
Глава 40. Волосатоклеточный лейкоз. <i>В.П. Поп</i> .....	553
Глава 41. Множественная миелома. <i>О.А. Рукавицын, В.П. Поп</i> .....	558
Глава 42. Макроглобулинемия Вальденстрема. <i>В.П. Поп</i> .....	589
Глава 43. Хроническая инфекция, вызванная вирусами гепатитов С и В. <i>Е.В. Крюков, В.П. Поп, О.А. Рукавицын</i> .....	596
<b>Раздел VI. Осложнения и последствия химиотерапии, неотложные состояния, терапия поддержки и дифференциальная диагностика</b> .....	605
Глава 44. Лечение инфекционных осложнений у онкогематологических больных. <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Л.И. Дяткина</i> .....	606
Глава 45. Цитостатическая болезнь. <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, О.Н. Шатохина</i> .....	636
Глава 46. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов и подходы к реабилитации больных. <i>Т.И. Поспелова, Т.А. Азеева, Г.С. Солдатова, Л.Н. Грицай</i> .....	647
Глава 47. Неотложные состояния в гематологии. <i>А.Б. Федоров</i> .....	653
Глава 48. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. <i>Н.В. Архипова</i> .....	674
Глава 49. Терапия поддержки: ведение болевого синдрома, тошноты и рвоты; парентеральное питание. <i>А.Б. Федоров</i> .....	680
Глава 50. Дифференциальная диагностика лейкоидных реакций, лимфаденопатий и спленоомегалий. <i>В.П. Поп</i> .....	690
<b>Приложение. В.П. Поп</b> .....	699
Схемы лекарственной терапии онкогематологических заболеваний .....	700
Схемы терапии больных с острым лимфобластным лейкозом .....	700
Схемы терапии больных с острым миелобластным лейкозом .....	708
Схемы терапии больных с острым промиелоцитарным лейкозом .....	711
Схемы режимов кондиционирования перед трансплантацией.....	712
Схемы терапии больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.....	713
Схемы терапии больных с лимфомой центральной нервной системы.....	726
Схемы терапии больных с лимфомой Беркитта .....	728
Схемы терапии больных с лимфомой мантийных клеток .....	731
Схемы терапии больных с фолликулярной лимфомой.....	737
Схемы терапии больных с хроническим лимфолейкозом.....	743
Схемы терапии больных с волосатоклеточным лейкозом .....	750
Схемы терапии больных с лимфомами маргинальной зоны .....	751
Схемы терапии больных с Т-клеточной неходжкинской лимфомой .....	754
Схемы терапии больных с лимфомой Ходжкина .....	759
Схемы терапии больных с множественной миеломой.....	765
Схемы терапии больных с макроглобулинемией Вальденстрема .....	772
Схемы терапии больных с миелодиспластическими синдромами .....	774
Критерии уровней доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии и Европейского общества клинической онкологии .....	777
Предметный указатель.....	778

# Глава 9

## Анемии

О.А. Рукавицын, М.Н. Зенина

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИИ АНЕМИЙ

**Определение понятия, эпидемиология, основы диагностики.** Анемия (от греч. *an* — отсутствие, *haima* — кровь) определяется как снижение гемоглобина (Hb) и (или) количества эритроцитов в единице объема крови. Снижение основного лабораторного показателя — Hb позволяет выделить людей с анемией из общей популяции и в дальнейшем рекомендовать обследование для верификации анемии.

Анемия представляет собой скрытую эпидемию и без лечения может иметь серьезные последствия. По данным ВОЗ, от анемии разной степени выраженности страдает около 1,8 млрд человек на Земле. Различные виды этой патологии выявляются у 10–20% населения, в большинстве случаев у женщин. Наиболее часто встречаются анемии, связанные с дефицитом железа (около 90% всех анемий), реже анемии при хронических заболеваниях, еще реже — связанные с дефицитом витамина B<sub>12</sub> или фолиевой кислоты (мегалобластные), гемолитические и апластические.

Без лечения любая анемия может иметь серьезные последствия. При анемии страдают все системы организма, в первую очередь вследствие недостаточного поступления кислорода в ткани. Признаки и симптомы анемии не являются специфичными, в связи с чем у значительного числа больных с различными хроническими заболеваниями она остается нераспознанной, поскольку маскируется симптомами заболеваний, с которой она связана. Анемия существенноотяжеляет течение опухолевых, сосудистых и аутоиммунных заболеваний. От эффективного восстановления показателей крови зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении основного заболевания.

Клинические проявления зависят от этиологии, выраженности и скорости развития анемии. Как правило, при Hb <70 г/л появляются признаки тканевой гипоксии (утомляемость, головная боль, одышка, головокружение, стенокардия). При тяжелой анемии отмечаются бледность и компенсаторная тахикардия. Однако даже тяжелая анемия может хорошо переноситься, если она развивается постепенно.

**Критериями ВОЗ для диагностики анемий считаются (табл. 10.1):**

- у мужчин число эритроцитов <4,0 млн/мкл, Hb <130 г/л, Ht <39%;
- у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, Hb <120 г/л, Ht <36%;
- у беременных Hb <110 г/л, Ht <33%.

**Таблица 10.1.** Критерии анемии Всемирной организации здравоохранения и Национального онкологического института рака США

Степень анемии	Критерии Всемирной организации здравоохранения (WHO), гемоглобин, г/дл	Критерии NCI (США), гемоглобин, г/дл
0 — норма	≥11	Норма
1 — легкая	9,5–10,9	10,0 — норма
2 — умеренная	8,0–9,4	8,0–10,0
3 — выраженная	6,5–7,9	6,5–7,9
4 — угрожающая жизни	<6,5	<6,5

Дифференциальную диагностику анемии можно условно разделить на два этапа. На начальном этапе диагностического поиска основной целью является-

ся определение так называемого патогенетического варианта анемии, т.е. основного механизма, который обусловил снижение уровня гемоглобина. Каждый из патогенетических вариантов анемии представляет собой отдельный синдром (железодефицитной анемии, гемолитической анемии и т.д.). Этот этап диагностики осуществляет лаборатория.

После определения патогенетического варианта анемии задачей врача является диагностика патологического процесса, лежащего в основе данного анемического синдрома, т.е. выявление причины анемии.

Распознавание патогенетического варианта базируется на результатах лабораторного исследования и зависит во многом как от уровня и качества этих исследований, так и от правильной трактовки полученных данных.

В большинстве случаев определение патогенетического варианта анемии возможно на основании комплекса лабораторных исследований, которые считаются обязательными для проведения дифференциального диагноза при анемии, это:

- определение параметров гемограммы с использованием гематологического анализатора;
- анализ мазка крови с целью анализа морфологии эритроцитов и подсчета количества ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов;
- биохимическое исследование сыворотки крови на предмет содержания железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, а также уровня ферритина;
- микроскопическое исследование пунктата костного мозга.

**Эритроцитопоэз** представляет собой постоянный и непрерывный процесс образования и восстановления зрелых клеток эритрона (эритроцитов). В гематологическом обиходе для краткости используется также термин «эритрон». Эритрон представляет собой совокупность эритроидных клеток, к которым относят ядросодержащие эритроидные клетки костного мозга, ретикулоциты костного мозга, ретикулоциты крови и зрелые эритроциты.

В костном мозге находится 6% клеток эритрона, 94% — в циркулирующей крови. Количество циркулирующих эритроцитов в организме зависит от баланса между образованием и разрушением клеток эритрона. В физиологических условиях эти процессы находятся в состоянии устойчивого динамического равновесия. Главной функцией клеток эритрона является снабжение тканей кислородом. Основным стимулом для продукции эритроцитов является дефицит  $O_2$  в тканях. Напротив, при избыточном снабжении тканей  $O_2$  (гипероксия или увеличение массы циркулирующих эритроцитов) скорость эритропоэза уменьшается, он полностью затухает.

Сущность эритропоэза состоит в дифференциации, пролиферации и созревании эритроидных предшественников в костном мозге с последующим выходом эритроцитов в кровь.

После удаления ядра из нормобластов образуются ретикулоциты. Ретикулоциты представляют собой незрелые эритроциты, содержащие полирибосомальную РНК. Первое описание ретикулоцитов относится к 1865 г., когда Эрб, используя пикриновую и

уксусную кислоты, описал наличие внутриклеточной субстанции в некоторых эритроцитах, названную Эрлихом в 1881 г. ретикулофиламентозной субстанцией (*substantiae reticulo-granulo-filamentosae*). Морфологическая индивидуальность витально красящейся субстанции доказана Шиммелем (Simmel) в 1927 г. Ему удалось посредством микроманипулятора тонкой иглой изолировать сетку ретикулоцитов. Эта субстанция состоит из агрегированных митохондрий, пластинчатого комплекса, рибосом и других органелл. Под действием специального окрашивания основными красителями (бриллиантовый крезиловый синий, метиленовый синий, акридиновый оранжевый) происходит преципитация РНК, и полирибосомы ретикулоцитов проявляются в виде сетчатого (ретикулярного) узора, отсюда и название этих клеток. По мере созревания ретикулоцитов количество сетчатой субстанции уменьшается, и в «старых» ретикулоцитах обнаруживаются единичные гранулы.

В сутки у здоровых людей в костном мозге образуется  $3 \times 10^9$ /кг массы тела ретикулоцитов. Образовавшиеся в костном мозге ретикулоциты сохраняются в нем 36–44 ч, а затем попадают в кровь, где дозревают в течение 24–30 ч.

В свежих нативных препаратах ретикулоциты обладают двигательной активностью, поэтому при их изучении в фазово-контрастном микроскопе контуры и форма ретикулоцитов постоянно изменяются. По мере созревания ретикулоцита в нем исчезает сетчатая субстанция, и он превращается в зрелый эритроцит. Весь жизненный цикл от эритробласта до ретикулоцита составляет от 3 до 7 дней. При повышенной продукции эритроцитов из костного мозга освобождаются более крупные или менее зрелые ретикулоциты («стресс»-ретикулоциты), которые дольше циркулируют в периферической крови. Нормальное количество ретикулоцитов в периферической крови здорового взрослого человека колеблется в пределах 0,2–1,2%.

Ретикулоциты частично сохраняют способность синтезировать гем и глобин (синтез гемоглобина продолжается в ретикулоцитах еще 3–4 сут). Созревание ретикулоцитов начинается в костном мозге и заканчивается в циркулирующей крови. Селезенка в норме секвестрирует некоторое количество ретикулоцитов. Ретикулоциты находятся в костном мозге около 2 сут, затем поступают в кровь и созревают в эритроциты. В нормальных условиях эритропоэза ретикулоциты находятся в крови около 1–2 сут до их полного созревания и составляют 0,8–1,2% всех эритроцитов крови. Однако у пациентов с повышенной продукцией эритроцитов «стресс»-ретикулоциты дольше циркулируют в крови. Это нужно принимать во внимание, когда подсчет ретикулоцитов в крови используется в качестве теста для оценки скорости эритропоэза. При эритропоэтическом стимуле (например, на высоте гемолитической анемии) ретикулоциты костного мозга могут полностью перемещаться в периферическую кровь, увеличивая таким образом в несколько раз число циркулирующих ретикулоцитов. В такой ситуации число циркулирующих ретикулоцитов не будет уже отражать скорость ежедневной

продукции эритроцитов, и для правильной оценки необходимо сделать соответствующую поправку.

После созревания ретикулоцитов образуется зрелый эритроцит. Он имеет сложное строение, не содержит органеллы в цитоплазме (ядро, митохондрии, рибосомы), не способен к синтезу белков, митозу, окислительным реакциям, связанным с митохондриями. Из общего количества белка на долю гемоглобина приходится более 95%, а остальную часть составляют ферменты, необходимые для образования энергии и обеспечения функции эритроцита.

С точки зрения морфологии эритроциты — безъядерные, лишённые цитоплазматических органелл и обладающие низкой ферментативной активностью элементы крови — самые простые клетки в организме человека.

При исследовании механических свойств мембран эритроцитов было обнаружено, что после разрушения мембраны остается плотная ячеистая структура, сохраняющая форму эритроцита (Yu et al., 1973). Эта структура получила название «цитоскелет». Мембрана эритроцитов в качестве структурной основы, как и другие биомембраны, имеет бислой фосфолипидов, в котором встроены белки. Ее толщина составляет 20 нм. На ее поверхности содержится огромное количество рецепторов (более 300) к иммуноглобулинам, компонентам комплемента, белкам плазмы, гормонам, биологически активным веществам. Также на поверхности мембраны находятся антигены Rh (резус) и детерминанты групп крови. Внутренняя сторона мембраны эритроцитов связана с сетью миофиламентных белков, формирующих цитоскелет и придающих эритроциту в покое специфическую двояковогнутую форму. Благодаря особенностям устройства цитоскелета, эритроцит обладает гибкостью и способен обратимо деформироваться в мелких сосудах. Эти свойства облегчают диффузию кислорода и прохождение клетки через узкие тканевые капилляры и синусоиды селезенки.

На центральную впадину (пеллор) приходится 35–55% поверхности, на поперечном срезе эритроцит имеет форму бублика. Такая поверхность удовлетворяет требованиям как хранения гемоглобина, так и эффективного газообмена и позволяет эритроциту проходить через самые мелкие капилляры. Мембрана эритроцита имеет способность к самозаживлению, и повреждение клетки может вызвать образование жизнеспособных фрагментов и не привести к внутрисосудистому истечению гемоглобина.

**Морфологическая оценка эритроцитов.** Все изменения, происходящие с эритроцитами периферической крови, можно разделить на 3 группы (рис. 10.1 на цветной вклейке):

- изменение размеров клеток — увеличение или уменьшение среднего диаметра (макро- и микроцитоз), увеличение дисперсии (анизоцитоз);
- нарушения формы эритроцитов — появление атипичных клеток (пойкилоцитоз);
- сдвиги в содержании внутриклеточного гемоглобина в эритроцитах — увеличение и уменьшение среднего (гипер- и гипохромия), увеличение дисперсии (анизохромия).

Эритроциты могут быть распределены по величине их диаметра (анизоцитоз) на микроциты, нормоциты и макроциты. Число эритроцитов, очень резко отклоняющихся от средней нормы, не превышает 1/5. Распределение эритроцитов различного диаметра в крови здоровых людей таково: макроцитов — 12,5%, нормоцитов — 75%, микроцитов — 12,5%.

Нормальные эритроциты имеют округлую или слегка овальную форму. Изменение формы эритроцитов называется пойкилоцитозом (рис. 10.2 на цветной вклейке). У здорового человека лишь незначительная часть эритроцитов может иметь форму, отличающуюся от обычной. Овалоциты (эллиптоциты) — эритроциты овальной или удлинённой формы, бледность в центре не прослеживается. В небольшом количестве (около 10%) встречаются и у здоровых людей. Изменение формы эритроцита обусловлено аномалиями мембраны или гемоглобина. Акантоциты (шпороклеточные, листообразные) — эритроциты с выпячиваниями различной величины, расположенными на разных расстояниях друг от друга, имеют звездчатую форму. Эхиноциты (шишковидные, ягодоподобные, зубчатые) — клетки, напоминающие по форме морского ежа, имеют шипы одинаковых размеров, располагающиеся равномерно по поверхности эритроцита. Дрепаноциты (серповидные клетки) — удлинённые, полулунные эритроциты, похожие на серп или на листья остролиста. Характерны для серповидно-клеточной анемии. Сфероциты — эритроциты, утратившие свою двояковогнутую форму. Имеют шаровидную форму, большую толщину, у них отсутствует центральное просветление. Сфероциты — клетки, готовые к гемолизу. Различают сфероциты обычных размеров и микросфероциты, диаметр которых 4–6 мкм. Мишеневидные клетки (кодоциты, лептоциты, таргетные клетки, колоколоподобные клетки) — плоские бледные эритроциты с окрашенной периферией (наружным ободком) и окрашенным центром (центральным скоплением гемоглобина в виде мишени) и находящимся между ними кольцом просветления. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на две соединённые мексиканские шляпы. Регистрируются при талассемии, заболеваниях печени, свинцовом отравлении, после спленэктомии. Дакриоциты (слезоподобные, клетки «падающей капли») — клетки напоминают каплю или головастика. Выявляются при миелофиброзе, миелоидной метаплазии, анемии при миелофтизе, других инфильтративных процессах в костном мозге [например, карциноме (метастатическом поражении)], токсическом гепатите. Стоматоциты — эритроциты, у которых центральное просветление имеет не округлую, а линейную форму, что напоминает ротовое отверстие. Встречаются при наследственном сфероцитозе, наследственном стоматоцитозе, новообразованиях, кардиоваскулярной патологии, после трансфузий, при приеме некоторых лекарственных препаратов, а также алкоголизме, циррозе и obstructивных заболеваниях печени. Возможно выявление стоматоцитов как артефактов. Дегмацит («надкушенная клетка») — клетка выглядит так, как будто ее надкусили. Встречается при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нестабильности гемогло-

бина. Пузырчатая клетка — клетка выглядит так, как будто на ее поверхности имеется пузырек или волдырь. Механизм образования неясен. Встречается при иммунной гемолитической анемии. Шистоциты (шизоцит, каскообразная клетка, фрагментированная клетка) — клетки похожи на каски, треуголки, осколки. Наблюдаются при микро- или макроангиопатической гемолитической анемии под действием физических факторов, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (сепсис, опухоль), при приеме некоторых лекарств.

Анизохромия эритроцитов — различная степень окрашиваемости эритроцитарных клеток. Окраска эритроцитов зависит от концентрации в них гемоглобина, формы клетки и присутствия базофильной субстанции. Эритроциты, нормально насыщенные гемоглобином, в мазке крови имеют равномерную средней интенсивности розовую окраску с небольшим просветлением в центре — нормохромные эритроциты.

Гипохромные эритроциты — эритроциты с бледно-розовой окраской и резко выраженным (в большей или меньшей степени) просветлением в центре. Гипохромия обусловлена низким насыщением эритроцита гемоглобином, чаще сочетается с микроцитозом. Гипохромия характерна для железодефицитных анемий, а также встречается при свинцовой интоксикации, талассемии и других наследственных анемиях, связанных с нарушением синтеза глобиновой части гемоглобина. В бланке анализа отмечают не только наличие гипохромии, но и ее степень (рис. 10.3 на цветной вклейке). Гипохромия — состояние, при котором центральный просвет эритроцитов больше 1/3 диаметра всей клетки. Выделяют три степени гипохромии:

- гипохромия 1 — просветление в центре эритроцита четко обозначено и больше, чем в норме;
- гипохромия 2 — окрашена только периферическая часть эритроцита в виде ленты;
- гипохромия 3 — окрашена только мембрана эритроцита. Эритроцит имеет форму кольца (аннулоцит).

**Ретикулоциты.** Одним из наиболее информативных методов оценки активности эритропоэза, доступным любой клинической лаборатории, является подсчет и оценка ретикулоцитов. Это очень важный показатель анализа крови, отражающий интенсивность процесса образования эритроцитов.

Степень зрелости ретикулоцитов определяют по содержанию ретикулофиламентозной субстанции — чем клетка моложе, тем субстанция обильнее. В зависимости от степени зрелости в соответствии с классификацией Гейльмейера (1938) различают 5 групп ретикулоцитов (рис. 10.4 на цветной вклейке):

I группа — ядросодержащие эритроидные клетки с густой ретикулоцитарной сетью вокруг пикнотического ядра;

II группа — эритроциты с густой шарообразной ретикулоцитарной сетью в центре клетки;

III группа — эритроциты с менее густой ретикулоцитарной сетью, распространяющейся по всей цитоплазме;

IV группа — эритроциты с обрывками ретикулоцитарной сети, локализующиеся в разных участках цитоплазмы;

V группа — эритроциты с единичными нитями или зернами ретикулоцитарной сети в отдельных участках цитоплазмы.

Имеются и другие классификации. И.А. Кассирский и Г.А. Алексеев (1973) также различали 5 групп ретикулоцитов, не сильно отличающихся от приведенных выше.

В 1914 г. Джордж Ричардс Майнот, американский гематолог и патофизиолог, заметил, что во время ремиссий различных типов анемий в большом количестве в кровь поступают ретикулоциты. Он пришел к выводу, что повышение числа ретикулоцитов есть признак выздоровления. Спустя несколько лет оказалось, что это наблюдение имеет важное клиническое значение.

**Метаболизм железа.** Железо, незаменимый элемент для роста и выживания организмов, играет важную роль в многочисленных биологических функциях. Его участие особенно очевидно в транспорте кислорода гемоглобином, в синтезе ДНК и в активности оксидоредукции митохондриальных ферментов. Железо является важнейшим компонентом митохондриальной дыхательной цепи. Оно абсолютно необходимо для функционирования организма, так как играет центральную роль в связывании и транспорте кислорода. В то же время свободное железо образует опасные гидроксильные радикалы, приводящие к гибели клеток. Однако в свободном виде железо практически не встречается, связываясь на конкретном этапе циркуляции в организме с определенным белком.

Наибольшую роль в обмене железа играют ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор. Ферритин — большой белок массой 480 кДа, служащий для накопления и хранения запасов железа. В физиологических условиях количество ферритина соотносится с количеством железа в организме (чем больше ферритина, тем больше железа).

Трансферрин имеет массу 80 кДа и служит для транспортировки железа в ткани, испытывающие в нем потребность. Трансферрин синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина). Трансферрин транспортирует железо, как попавшее в организм с пищей, так и высвобожденное из депо (макрофагов). Однако из комплекса трансферрин-железо железо не может быть транспортировано прямо в клетку. Для этого нужен еще один белок — трансферриновый рецептор. Его молекула состоит из двух доменов общей массой 180 кДа, каждый домен может связывать две молекулы трансферрина. После этого связывания комплекс трансферрин-трансферриновый рецептор погружается в клетку, где при низком рН из него высвобождается железо. Белки же (трансферрин и трансферриновый рецептор) не разрушаются, а входят в процесс рециркуляции.

Еще одним важнейшим белком, регулирующим высвобождение железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы, является гепсидин (белок, вырабатываемый в печени). Его количество негативно коррелирует с доступностью железа для клеток

организма (чем больше экспрессия гепсидина, тем железо менее доступно).

Взрослый человек обладает приблизительно 4 г железа. Постоянный уровень железа в организме обеспечивается за счет очень небольшой части, поступающей с пищей, и в основном за счет повторного использования железа, освобождающегося при распаде старых клеток крови, прежде всего эритроцитов. В этом последнем механизме особенно задействованы макрофаги селезенки и красного костного мозга и в меньшей мере клетки Купфера. От 60 до 70% железа внедрено в гемоглобин. Приблизительно 10% находится в миоглобине, цитохромах и энзимах, содержащих железо. Остальное железо переходит в запас железа или в форме ферритина (легко мобилизуемая форма резерва), или в форме гемосидерина (трудно мобилизуемая форма резерва). Плазматический транспорт включает трансферритиновое железо и составляет приблизительно 1% железа общего объема организма.

Ежедневные потери железа чрезвычайно малы, порядка 1 мг в день. В основном они осуществляются через пищеварительный тракт: десквамация эпителиальных клеток кишечника, микрокровотечения и потери с желчью. Железо также теряется и при десквамации эпителиальных клеток кожи, в меньшей степени с мочой. Компенсация этих потерь имеет фундаментальное значение и происходит путем абсорбции железа из пищи.

Интестинальная абсорбция представляет главный этап, который должен тщательно регулироваться; человеческий организм не имеет средств контроля за экскрецией железа. Регуляция этой абсорбции сама находится под воздействием общего содержания железа в организме, активности эритропоэза, гипоксии, содержания железа в организме и природы питания. Указанные выше факторы тесно связаны друг с другом многочисленными и разнообразными связями, что делает обмен железа в организме весьма сложным процессом.

**Гемоглобин** относится к числу важнейших дыхательных белков, принимающих участие в переносе кислорода от легких к тканям. Он является основным компонентом эритроцитов крови, в каждом из них содержится примерно 280 млн молекул гемоглобина.

Гемоглобин является сложным белком, который относится к классу хромопротеинов и состоит из двух компонентов:

- 1) железосодержащего гема — 4%;
- 2) белка глобина — 96%.

Гем является комплексным соединением порфирина с железом. Это соединение довольно неустойчивое и легко превращается либо в гематин, либо в гемин. Строение гема идентично для гемоглобина всех видов животных. Отличия связаны со свойствами белкового компонента, который представлен двумя парами полипептидных цепей. Различают формы гемоглобина — HbA, HbF, HbP.

В крови взрослого человека содержится до 95–98% гемоглобина HbA. Его молекула включает в себя 2 $\alpha$ - и 2 $\beta$ -полипептидные цепи. Фетальный гемоглобин в норме встречается только у новорожденных. Кроме нормальных типов гемоглобина, существуют и ано-

мальные, которые вырабатываются под влиянием генных мутаций на уровне структурных и регуляторных генов.

Внутри эритроцита молекулы гемоглобина распространяются по-разному. Вблизи мембраны они лежат к ней перпендикулярно, что улучшает взаимодействие гемоглобина с кислородом. В центре клетки они лежат более хаотично. У мужчин в норме содержание гемоглобина примерно 130–160 г/л, а у женщин — 120–140 г/л.

Существуют следующие формы гемоглобина: оксигемоглобин, метгемоглобин, карбоксигемоглобин. Миоглобин по структуре сходен с гемоглобином.

Оксигемоглобин содержит двухвалентное железо и способен связывать кислород. Он переносит газ к тканям и органам. При воздействии окислителей (перекисей, нитритов и т.д.) происходит переход железа из двухвалентного в трехвалентное состояние, за счет чего образуется метгемоглобин, который не вступает в обратимую реакцию с кислородом и не обеспечивает его транспорт. Карбоксигемоглобин образует соединение с угарным газом. Он обладает высоким сродством к окиси углерода, поэтому комплекс распадается медленно. Это обуславливает высокую ядовитость угарного газа. Миоглобин находится в мышцах, особенно в сердечной. Он связывает кислород, образуя депо, которое используется организмом при снижении кислородной емкости крови. За счет миоглобина происходит обеспечение кислородом работающих мышц.

Гемоглобин состоит из белка глобина и железосодержащего гема. В каждую цепь глобина встроена молекула гема; содержащийся в ней атом железа связывает кислород. Переносить кислород может только двухвалентное железо.

Гемоглобин составляет примерно 95% белков эритроцитов. Молекула гемоглобина представляет собой тетрамер, состоящий из двух гомологичных димеров. Гемоглобин нормального человека содержит 3 компонента: гемоглобин А (или A1) — HbA, гемоглобин A2 (HbA2), гемоглобин A3 (HbA3). На долю гемоглобина A1 приходится 90% всего гемоглобина, в то время как гемоглобин A2 составляет 2,5%, гемоглобин A3 — 7,5%. Конформация как отдельных цепей, так и молекулы в целом может меняться, приводя к образованию форм гемоглобина с различным сродством к кислороду. Встречаются также гомотетрамеры  $\beta$ -цепей — гемоглобин H — и сходных с ними  $\gamma$ -цепей — гемоглобин Bart.

Гемоглобин А (HbA1) содержит две  $\alpha$ - и две  $\beta$ -цепи, его формула A2B2. В гемоглобине A2 (HbA2) вместо  $\beta$ -цепей находятся весьма сходные с ними  $\delta$ -цепи. У взрослых людей имеется также небольшое количество фетального гемоглобина (HbF), у которого вместо  $\beta$ -цепей находятся  $\gamma$ -цепи. Синтез гемоглобина осуществляется путем синхронного образования гема и глобиновых цепей и их сочетания с образованием полностью законченной молекулы.

Время жизни эритроцитов составляет около 120 дней. К концу этого периода они разрушаются фагоцитирующими макрофагами печени, селезенки, костного мозга. Гемоглобин расщепляется на гем и глобин. Глобин распадается на составляющие его



аминокислоты, которые поступают в общий фонд свободных аминокислот печени и используются в соответствии с потребностями. От гема отщепляется железо, а остающиеся пиррольные кольца образуют зеленый пигмент биливердин, который превращается в билирубин — желтый пигмент, входящий в состав желчи.

**Классификации анемий.** Общепризнанной единой классификации анемий в настоящее время нет.

Принято деление анемий по объему эритроцита:

- на микроцитарные (средний объем эритроцитов <80 фл);
- нормоцитарные (средний объем эритроцитов 80–95 фл);
- макроцитарные (средний объем эритроцитов >95 фл).

Обычно в диагностическом поиске с этой классификацией учитывают деление анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные, поскольку от объема эритроцита зависит концентрация гемоглобина. При этом диагноз гипохромной анемии обычно ставится при среднем содержании гемоглобина в эритроците <26 пг, а гиперхромной — при среднем содержании гемоглобина в эритроците >32 пг.

Анемии делятся по патофизиологическому признаку на анемии, связанные:

- с недостаточной продукцией эритроцитов и/или гемоглобина;
- повышенным разрушением эритроцитов.

С точки зрения тяжести анемии делятся:

- на тяжелые (гемоглобин < 70 г/л);
- средней тяжести (гемоглобин 70–100 г/л);
- легкие (гемоглобин > 100 г/л).

Существует большое количество других классификаций анемий, но с практической точки зрения они имеют меньшее значение. Для принятия клинически значимого решения обычно достаточно приведенных выше классификаций. Однако для того чтобы использовать не три, а одну классификацию и максимально быстро принять клиническое решение, рекомендуется разделить анемии на следующие группы.

**1. Дефицитные анемии: связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В<sub>12</sub> (иногда — фолиевой кислоты).**

**2. Анемии хронических заболеваний (сопровождают длительно текущие опухолевые, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания).**

**3. Гематологические анемии (включая анемии у больных гемобластозами и гемолитические анемии).**

Такое деление помогает правильно выбрать тактику и место лечения пациента. Больные первой группы обычно являются пациентами врача общей практики, второй — специалиста, лечащего основное заболевание, и третьей — врача-гематолога.

Анемии первой группы — железодефицитная — микроцитарная, гипохромная; В<sub>12</sub> (фолиево)-дефицитная — макроцитарная, гиперхромная. Анемии второй и третьей групп (анемии хронических заболеваний и «гематологические» анемии) обычно нормоцитарные, нормохромные.

**МКБ.** Согласно МКБ-10, анемии разделяют на три следующие большие группы.

- D50–D53 — анемии, связанные с питанием (поступлением, утилизацией, обменом веществ). В эту группу, в частности, входят железодефицитные и В<sub>12</sub> (фолиево)-дефицитные анемии.
- D55–D59 — гемолитические анемии (врожденные и приобретенные).
- D60–D64 — апластическая и другие анемии (в эту группу, помимо апластической анемии, в частности, входят пароксизмальная ночная гемоглобинурия и анемия хронических заболеваний).

Каждая из групп содержит большое количество (20 и более) отдельных нозологических форм. Разделение анемий, представленное в МКБ-10, не всегда соответствует современным этиопатогенетическим представлениям. Однако внедрение страховой медицины влечет за собой соблюдение соответствия клинического диагноза классификации МКБ-10.

## Дефицитные анемии

**Железодефицитная анемия (ЖДА). Клиническая картина** ЖДА складывается из анемического и сидеропенического синдромов. Однако развитию анемии обычно предшествуют железодефицитные состояния. Различают прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа и собственно ЖДА.

При прелатентном дефиците железа имеется только снижение содержания железа в депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов. Клинические проявления отсутствуют.

Латентный дефицит железа составляет 70% всех железодефицитных состояний и представляет собой функциональное расстройство с отрицательным балансом железа, а не болезнь и поэтому не имеет самостоятельного кода по МКБ-10. При латентном дефиците железа имеется характерная клиническая картина — сидеропенический синдром, но гемоглобин остается в пределах нормальных значений, что не позволяет выявить лиц с этим состоянием из общей популяции людей. При этих состояниях наблюдаются:

- эпителиальный синдром (сухость кожи, заеды в углу рта, пигментация на лице, ломкость и выпадение волос, раздваивание кончиков волос, расслаивание и ломкость ногтей, их уплощение и поперечная исчерченность);
- изменения со стороны мышечной системы (гипотония мышц, в том числе и мочевого пузыря с развитием недержания мочи);
- изменения нервной системы (дефекты обоняния: пристрастие к сильным и резким запахам духов, бензина, ацетона, выхлопных газов автомобиля);
- дефекты вкуса (больные едят землю, мел, сырые мясо и тесто и др.).

Для диагностики латентного дефицита железа ВОЗ были разработаны и предложены специальные критерии:

- снижение уровня сывороточного железа менее 12 мкмоль/л;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки более 69 мкмоль/л;

- процент насыщения трансферрина (НТЖ) менее 17%; расчетный коэффициент, вычисляется по формуле:  $\text{НТЖ} = \frac{\text{железо сыворотки (в мкмоль/л)}}{\text{общая железосвязывающая способность сыворотки} \times 100\%}$  (в мкмоль/л);
- содержание гемоглобина не ниже 110 г/л у детей до 6 лет и 120 г/л — старше 6 лет.

ЖДА представляет собой болезнь, самостоятельную нозологическую форму и составляет 30% всех железодефицитных состояний. В соответствии с МКБ-10 учитывают следующие формы анемий, связанных с абсолютным и относительным дефицитом железа

- D50. Железодефицитная анемия (асидеротическая, сидеропеническая, гипохромная).
- D50.0. Железодефицитная анемия, связанная с хронической кровопотерей (хроническая постгеморрагическая анемия).
- D50.1. Сидеропеническая дисфагия (синдромы Келли–Паттерсона или Пламмера–Винсона).
- D50.8. Другие железодефицитные анемии.
- D50.9. Железодефицитная анемия неуточненная.

ЖДА — клинико-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, развивающегося на фоне различных состояний, и проявляющийся признаками анемии и сидеропении. При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо.

ЖДА является самым распространенным анемическим синдромом и составляет приблизительно 80–85% всех анемий. Наиболее часто ЖДА наблюдается у женщин репродуктивного возраста, беременных и кормящих женщин, у детей от 6 мес до 2 лет, подростков и людей пожилого возраста.

По данным ВОЗ, распространенность ЖДА колеблется между 55 и 60% в развивающихся странах и 18% — в странах Запада. Наиболее высокое распространение ЖДА отмечается в странах Юго-Восточной Азии, где до 75% беременных страдают анемией. В развитых странах Европы и на территории России около 10–12% женщин детородного возраста страдают ЖДА, а у 20% женщин наблюдается скрытый дефицит железа. Частота железодефицитных состояний в виде скрытого дефицита железа в некоторых регионах России (Север, Восточная Сибирь, Северный Кавказ) достигает 50–60%. Распространенность ЖДА у детей в России и в развитых европейских странах составляет около 50%. По данным международных организаций, ежегодно от 20 до 40% случаев материнской смертности в мире ассоциируется с ЖДА.

Наиболее значимыми условиями, приводящими к отрицательному балансу железа в организме человека, являются:

- дефицит железа в пище;
- заболевания желудка и кишечника, приводящие к нарушению всасывания железа в двенадцатиперстной кишке (там всасывается до 90% железа), а также в тонком кишечнике (до 10%);
- кровотечения.

Поражение внутренних органов при длительно текущих ЖДА является системным. В его основе лежат

нарушение внутриклеточного метаболизма, мембранопатия и синдром регенераторно-пластической клеточной недостаточности с развитием дистрофии, атрофии и склероза тканей. Все это позволяет выделить анемические висцеропатии при дефиците железа как особую форму поражения внутренних органов. У больных ЖДА отмечаются различные расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы в виде вегетативной дисфункции, миокардиодистрофии, в том числе с явлениями некоронарогенной ишемии, кардиомиопатии с нарушением кровообращения различной степени, со стороны нервной системы — вегетососудистые, вестибулярные нарушения; со стороны пищеварительной системы — поверхностные и атрофические гастропатии и гепатопатии. Указанные нарушения диктуют необходимость раннего распознавания железодефицитного состояния и его своевременного лечения.

ЖДА имеет широкий спектр клинических проявлений в зависимости от тяжести. Эти проявления варьируют от анемической комы у пациентов с уровнем гемоглобина ниже 30 г/л до абсолютно бессимптомного течения у больных с уровнем гемоглобина выше 100 г/л.

**Диагностика ЖДА** основана на лабораторных данных. При снижении содержания гемоглобинового железа появляются характерные для ЖДА изменения общего анализа крови:

- снижение уровня гемоглобина и эритроцитов в крови;
- снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах;
- снижение цветового показателя (ЖДА является гипохромной);
- гипохромия эритроцитов, характеризующаяся их бледным прокрашиванием, и появление просветления в центре;
- преобладание в мазке периферической крови среди эритроцитов микроцитов — эритроцитов уменьшенного диаметра;
- анизоцитоз — неодинаковая величина и пойкилоцитоз — различная форма эритроцитов;
- нормальное содержание ретикулоцитов в периферической крови, однако после лечения препаратами железа наблюдается увеличение количества ретикулоцитов;
- тенденция к лейкопении; количество тромбоцитов обычно нормальное, однако у пациентов с постгеморрагической анемией может быть умеренно повышено;
- при выраженной анемии возможно умеренное увеличение СОЭ (до 20–25 мм/ч).

Наиболее часто используемыми в практике критериями ЖДА являются:

- низкий цветовой показатель;
- гипохромия эритроцитов, микроцитоз;
- снижение уровня сывороточного железа;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки;
- снижение содержания ферритина в сыворотке.

В костном мозге нормобластический тип кроветворения. Часто наблюдаются умеренная гиперплазия клеток красного ростка гемопоэза, увеличение числа базофильных и полихроматофильных эритроцитов

при уменьшении числа оксифильных (признак торможения созревания клеток). Снижено содержание сидеробластов — эритрокариоцитов с гранулами железа (в норме их 20–40%).

**Лечение ЖДА.** Естественно, идеальным способом лечения заболевания является удаление причины, его вызвавшей. В случае ЖДА это хронические кровопотери. У женщин детородного возраста чаще всего это обильные ежемесячные кровопотери, у мужчин и женщин в постменопаузальном периоде — кровотечения из геморроидальных вен и из кишечника (обычно толстого) или желудка. В связи с этим обязательны перед началом лечения консультации гинеколога (часто находят фибромиому матки, удаление которой может решить все проблемы, связанные с анемией) и гастроэнтеролога с обязательным выполнением фиброгастро- и фиброколоноскопий.

Вылечить ЖДА диетой вряд ли возможно, за исключением ситуаций, когда причиной заболевания также стала диета. Это случается у приверженцев экстраординарных систем питания и у молодых женщин, решивших с помощью диеты резко улучшить свои внешние данные. Однако следует помнить, что лучше всего железо всасывается из мясных продуктов (предпочтительно говядина), а нормальная (не пониженная) кислотность желудка необходима для процесса всасывания.

ЖДА любой степени выраженности требует лечения. Абсолютное большинство пациентов должно получать препараты железа *per os*. Большое разнообразие препаратов на рынке препаратов железа обычно имеет в основе железа fumarat, железа глюконат, железа суццинат<sup>®</sup> или железа сульфат (например, ферро-фольгамма<sup>\*</sup>). Встречаются также комплексы железа с полисахаридами и гидроксимальтозный комплекс. Обычно доза рассчитывается так, что пациент получает 3–5 мг элементарного железа на 1 кг массы тела в сутки. Кратность введения зависит от конкретного препарата. Обычно нормализация уровня гемоглобина происходит через 1–1,5 мес от начала терапии. После того как уровень гемоглобина нормализовался, следует продолжить лечение с целью компенсации запасов железа в депо. Критерием заполнения депо может быть нормализация уровня ферритина. Если источник хронической кровопотери неустраним, следует рекомендовать прием препаратов железа в долговременном систематическом режиме, например первые 10 дней каждого месяца.

Существуют препараты железа для внутримышечного и внутривенного введения. Это декстран и декстрин железа, железа гидроксисахарат<sup>®</sup> и железа глюконат, и др. Особый интерес представляют железо карбоксимальтозат и железа изомальтозид<sup>®</sup>, поскольку позволяют очень быстро компенсировать дефицит железа. Показаниями к парентеральному введению препаратов железа является непереносимость препаратов *per os* либо невозможность их применения из-за резко выраженных заболеваний желудка и кишечника. Еще одним показанием может быть очень глубокий и прогрессирующий дефицит железа, когда возможности всасывания препаратов из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) просто не могут его покрыть (не успевают).

Контроль терапии осуществляют регулярно: через 10–15 дней от ее начала полезно получить клинический анализ крови с обязательным подсчетом ретикулоцитов. Если уровень гемоглобина не стал выше, а количество ретикулоцитов увеличилось — лечение можно продолжить. Ежемесячный контроль уровня гемоглобина, сывороточного железа и ферритина является достаточным.

***V<sub>12</sub>-дефицитная анемия. Фолиеводефицитная анемия.*** Общим признаком этих анемий является наличие в костном мозге мегалобластического кроветворения. Чаще наблюдается изолированный дефицит витамина *V<sub>12</sub>*, реже — фолиевой кислоты. Особенно чувствительны к дефициту этого витамина костный мозг и ткани нервной системы.

Синонимы: мегалобластная, или *V<sub>12</sub>*-дефицитная, или пернициозная анемия (от лат. *perniciosus* — гибельный, опасный), или болезнь Аддисона–Бирмера, или злокачественное малокровие (устаревшее название).

В 1855 г. английский врач Т. Аддисон, а затем в 1872 г. более подробно немецкий врач А. Бирмер описали болезнь, которую назвали злокачественной (пернициозной) анемией. Вскоре французский врач А. Труссо предложил называть эти болезни аддисоновой анемией и болезнью Аддисона. Эрлих обнаружил в костном мозге крупные клетки со своеобразной структурой хроматина и назвал их «мегабласты».

В 1926 г. Дж. Уипл, Дж. Майнот и У. Мерфи сообщили, что пернициозная анемия лечится введением в рацион питания сырой печени и что в основе заболевания лежит врожденная неспособность желудка секретировать вещество, необходимое для всасывания витамина *V<sub>12</sub>* в кишечнике. За это открытие они в 1934 г. получили Нобелевскую премию.

Внешний фактор — это витамин *V<sub>12</sub>* (кобаламин, или цианокобаламин), который содержится в сыром мясе, сырой печени, дрожжах, рыбе, яйцах, молоке. Существование внутреннего фактора теоретически обосновал В. Каствл в 1930 г. Иногда внутренний фактор называют фактором Каствла. Это комплексное соединение, выделяемое клетками слизистой оболочки желудка и соединяющееся с витамином *V<sub>12</sub>*, поступившим в желудок с пищей. Витамин *V<sub>12</sub>* всасывается в тонком кишечнике только в соединении с внутренним фактором. Внутренний фактор (гастромукопротеид) — комплексное соединение, состоящее из пептидов, отщепляющихся от пепсиногена при его превращении в пепсин, и мукоидов — секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки желудка (мукоцитами). Мукоидная часть комплекса защищает его от гидролиза пищеварительными ферментами и утилизации бактериями кишечника; белковая часть определяет его физиологическую активность. Основная роль внутреннего фактора заключается в образовании лабильного комплекса с витамином *V<sub>12</sub>*, который всасывается эпителиальными клетками подвздошной кишки. В плазме крови витамин *V<sub>12</sub>* связывается с белками плазмы, образуя белково-*V<sub>12</sub>*-витаминный комплекс, который депонируется в печени. Он является одним из необходимых компонентов нормального кроветворения, а

также участвует в функционировании нервной ткани и желудочно-кишечного тракта.

Недостаток в организме витамина  $V_{12}$  любого происхождения обуславливает нарушение синтеза нуклеиновых кислот в эритрокариоцитах, а также нарушение обмена жирных кислот в них и клетках других тканей. Витамин  $V_{12}$  имеет две коферментные формы: метилкобаламин и 5-дезоксадезилкобаламин. Метилкобаламин участвует в обеспечении нормального, эритробластического, кроветворения. Тетрагидрофолиевая кислота, образующаяся при участии метилкобаламина, необходима для синтеза 5,10-метилтетрагидрофолиевой кислоты (коферментная форма фолиевой кислоты), участвующей в образовании тимидинфосфата. Последний включается в ДНК эритрокариоцитов и других интенсивно делящихся клеток. Недостаток тимидинфосфата, сочетающийся с нарушением включения в ДНК уридина и оротовой кислоты, обуславливает нарушение синтеза и структуры ДНК, что ведет к расстройству процессов деления и созревания эритроцитов. Это проявляется в увеличении размеров клеток (мегалобласты и мегалоциты). Эритроциты, образующиеся в условиях дефицита витамина  $V_{12}$ , являются результатом патологического мегалобластического эритропоэза. Они характеризуются низкой резистентностью и короткой продолжительностью жизни. Большая часть их (до 50%) разрушается в костном мозге. В связи с этим существенно снижается число эритроцитов и в периферической крови.

Причины  $V_{12}$ -дефицитной анемии могут быть следующие.

- Алиментарная недостаточность — недостаточное поступление с пищей (голодание, строгое вегетарианство, т.е. отсутствие в питании не только мяса, но также молочных продуктов и яиц, грудное вскармливание матерью-вегетарианкой).
- Нарушение всасывания витамина  $V_{12}$ , поступившего с пищей, в кровь.
- Недостаточное количество внутреннего фактора вследствие:
  - ✦ структурных изменений желудка (хирургического удаления желудка или его части, гастрита, воспаления желудка, возникшего из-за воздействия микроорганизмов, некоторых лекарств, алкоголя);
  - ✦ образования антител к клеткам внутренней оболочки желудка, вырабатывающим внутренний фактор;
  - ✦ врожденного отсутствия или нарушения структуры внутреннего фактора.
- Структурные изменения тонкого кишечника (хирургическое удаление части тонкой кишки, энтериты различной природы, дисбактериоз кишечника).
- Конкурентное поглощение витамина  $V_{12}$  гельминтами. Обычно это круглые или плоские черви.

В *периферической крови* значительно снижено число эритроцитов, иногда до  $0,7-0,8 \times 10^{12}/л$ . Они большого размера — до 10–12 мкм, часто овальной формы, без центрального просветления. Во многих эритроцитах обнаруживаются остатки ядерного веще-

ства (тельца Жолли) и нуклеолеммы (кольца Кебота). Характерны анизоцитоз (преобладают макро- и мегалоциты), пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная пунктация цитоплазмы эритроцитов. Эритроциты избыточно насыщены гемоглобином. Цветовой показатель обычно более 1,1–1,3. Однако общее содержание гемоглобина в крови существенно снижено в связи со значительным уменьшением числа эритроцитов. Количество ретикулоцитов обычно понижено, реже — нормальное.

Как правило, наблюдаются лейкопения (за счет нейтрофилов), сочетающаяся с наличием полисегментированных гигантских нейтрофилов, а также умеренная тромбоцитопения.

В *костном мозге* обнаруживают в большем или меньшем количестве мегалобласты диаметром более 15 мкм. Мегалобласты характеризуются десинхронизацией созревания ядра и цитоплазмы. Быстрое образование гемоглобина сочетается с замедленной дифференциацией ядра. Указанные изменения в клетках эритрона сочетаются с нарушением дифференцировки и других клеток миелоидного ряда: миелоциты, метамиелоциты, палочко- и сегментоядерные лейкоциты также увеличены в размерах.

В связи с повышенным гемолизом эритроцитов (в основном в костном мозге) развивается гипербилирубинемия за счет непрямой фракции.  $V_{12}$ -дефицитная анемия обычно сопровождается и другими признаками авитаминоза: изменениями в желудочно-кишечном тракте и в периферической нервной системе.

**Клиническая картина.** Заболевания характеризуется комплексом симптомов поражения кроветворной системы, пищеварительного тракта и нервной системы. Медленное развитие анемии создает условие для адаптации к ней. Именно поэтому, несмотря на значительное малокровие, у больных длительное время сохраняется трудоспособность, вплоть до появления выраженных симптомов клинко-гематологической декомпенсации. У больных наряду с общими анемическими жалобами на слабость, головные боли, головокружение, шум в ушах, сердцебиение и одышку при движениях могут появляться и специфические для  $V_{12}$ -дефицитной анемии чувство жжения и боли в языке, иногда во всей ротовой полости. При резко выраженных формах заболевания наблюдаются признаки полинейропатии. Это парестезии, онемение конечностей, боли в них, шаткость походки. Однако выраженный глоссит и полинейропатия (так называемый фуникулярный миелоз) в наше время встречаются редко.

Согласно канонам классической гематологии, основой диагностики  $V_{12}$ -дефицитной анемии является исследование костного мозга с обнаружением мегалобластов и гигантских клеток-предшественников гранулоцитопоэза (миелоциты, метамиелоциты). Однако на практике, даже если пациент явно страдает данной формой малокровия, эти клетки обнаруживаются не всегда. Причины этого могут быть только предположены. Возможно, какое-то количество витамина  $V_{12}$  случайно было получено пациентом и, на время изменив гемопоэз, не излечило болезнь в целом. В связи с этим для диагностики типичного случая  $V_{12}$ -дефицитной анемии достаточно анали-

за периферической крови, где мы увидим гиперхромную макроцитарную анемию (дифференциальная диагностика только с заболеваниями из группы миелодиспластических синдромов!). К этому могут прилагаться гиперсегментированные нейтрофилы и иногда метамиелоциты. Для диагностики решающее значение имеет квалификация врача-морфолога. Если же мы еще увидим умеренную тромбоцитопению, небольшое повышение уровня непрямого билирубина и значительное повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — можем считать, что диагноз установлен. Современные методики также позволяют определять содержание витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови. Таким образом, пункция грудины может оказаться излишним мероприятием.

Иногда оправдана «пробная» терапия витамином  $B_{12}$ . Через 7–14 дней лечения наблюдается резкое увеличение числа ретикулоцитов в крови (так называемый ретикулоцитарный криз), что безоговорочно подтверждает диагноз.

*Лечение  $B_{12}$ -дефицитной анемии*, легкое сейчас, еще менее 100 лет назад было полно драматизма. Смертность была чрезвычайно высока до момента, когда в 30-е годы прошлого века была обоснована терапия диетой, где главным компонентом была сырая печень. В дальнейшем в Советском Союзе в 50-годы был разработан метод экстракции комплекса, содержащего витамин  $B_{12}$ , из печени крупных морских млекопитающих (китов) — препараты камполон<sup>®</sup> и камполон МЖ<sup>®</sup>. В наше время производство химически чистого витамина  $B_{12}$  не является проблемой.

Для лечения могут быть использованы два препарата — оксикобаламин<sup>®</sup> и цианокобаламин. Препарат вводится внутримышечно в дозе 500–1000 мкг/сут. Обычно улучшение самочувствия наступает через 3–5 дней лечения; затем наблюдается ретикулоцитарный криз. Лечение проводится до нормализации уровня гемоглобина, затем возможен переход на поддерживающую терапию, доза подбирается индивидуально. При наличии признаков фуникулярного миелоза длительность лечения может составить от нескольких месяцев до 1 года.

Отсутствие успеха от лечения витамином  $B_{12}$  указывает на неверный диагноз. Часто дифференцировать  $B_{12}$ -дефицитную анемию приходится от миелодиспластического синдрома, ферментопатий и анемий хронических заболеваний. Кроме того, следует учитывать возможность сочетанного дефицита витамина  $B_{12}$  с фолиевой кислотой и железом.

Фолиеводефицитная анемия патогенетически весьма схожа с  $B_{12}$ -дефицитной анемией. Фолиевая кислота — комплексное соединение. Она состоит из трех компонентов: глутаминовой кислоты, парааминобензойной кислоты и птеридинового кольца. Соединения фолиевой кислоты (фолаты) содержатся в большом количестве в печени, мясе, дрожжах, шпинате. Однако при кулинарной обработке более половины ее разрушается. При дефиците поступления запасы ее в организме исчерпываются в течение 3–4 мес. Всасывается фолиевая кислота в основном в верхнем отделе тонкой кишки. Метаболически активной (коферментной) формой фолиевой кислоты является тетрагидрофолиевая кислота. В норме последняя необходима

для регуляции образования тимидинмонофосфата, входящего в структуру ДНК, синтеза глутаминовой кислоты, пиримидиновых и пуриновых оснований.

*Причины* развития фолиеводефицитных анемий условно делятся на две группы:

- недостаточное поступление фолиевой кислоты в организм с пищей;
- нарушение усвоения фолиевой кислоты в организме и доставки ее клеткам гемопоэтической ткани.

Недостаточность фолиевой кислоты обуславливает нарушение синтеза и структуры ДНК, так как эта кислота в своей метаболически активной форме — в виде тетрагидрофолиевой кислоты необходима для синтеза тимидинмонофосфата, а также включения в молекулу ДНК уридина и оротовой кислоты. Это сопровождается переходом нормобластического типа кроветворения на мегалобластический.

Проявления заболевания в большинстве своем такие же, как при витамин- $B_{12}$ -дефицитной. Однако при этом отсутствуют поражения желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (обусловленные при дефиците витамина  $B_{12}$  низким содержанием 5-дизоксиаденозилкобаламина).

Гематологическая картина крови и костного мозга полностью идентична таковой при  $B_{12}$ -дефицитной анемии. Также идентичны и изменения в биохимическом составе крови. Важным компонентом диагностики может быть содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови (в норме — 3–9 нг/мл).

Особенностью фолиеводефицитных состояний является повышение уровня гомоцистеина в крови, что обуславливает повышенный риск артериальных и венозных тромбозов. Это бывает также при наследственной тромбофилии, связанной с мутацией гена метилтетрагидрофолатредуктазы.

*Лечение фолиеводефицитной анемии* проводят препаратами фолиевой кислоты *per os* в дозе 5–15 мг/сут. При выявлении дефицита фолиевой кислоты в период беременности достаточна доза 5 мг/сут. При нормализации показателей красной крови с профилактической целью возможно назначение в дозе 1 мг/сут. До недавнего времени в России не было препарата фолиевой кислоты в инъекционной форме, однако сейчас такой препарат доступен. Он предлагается в сочетании с витаминами  $B_1$  и  $B_{12}$  (медивитан<sup>®</sup>).

Теоретически, несмотря на значительное сходство в патогенезе и клинических проявлениях  $B_{12}$ - и фолиеводефицитных анемий, не совсем верно ставить знак равенства между этими разновидностями анемий и обозначать их как одну: «витамин- $B_{12}$  (фолиево)-дефицитная анемия». Определяющим здесь является то обстоятельство, что лечатся эти заболевания по-разному. Эта неточность в названии и классификации в практической медицине приводит к тому, что пациентам с мегалобластической анемией нередко одновременно назначают препараты витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, хотя в этом нет необходимости. Однако на практике разграничить эти два заболевания иногда достаточно трудно. А поскольку цель клинициста — как можно быстрее помочь больному, а не тратить время на длительную дифференциальную диагностику — одновременное назначение витамина

$V_{12}$  и фолиевой кислоты выглядит вполне оправданным. Тем более что сочетанный дефицит этих факторов вполне возможен, а вред от их совместного использования отсутствует.

## Анемия хронических заболеваний

**Определение понятия. Эпидемиология.** Анемия хронических заболеваний (АХЗ) — сложный в патогенетическом отношении компонент ответа организма пациента на длительно текущий опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс. В его основе лежит нарушенная пролиферация эритроидных предшественников. Она является следствием искаженного обмена железа, сниженного ответа на ЭПО и значительной активности про- и противовоспалительных цитокинов.

Существует точка зрения, согласно которой длительно текущий опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс неизбежно на определенном этапе приводит к анемии. АХЗ — самая частая анемия у госпитализированных пациентов. Иногда, не вполне точно, она называется анемией воспаления. Существуют разноречивые данные о частоте встречаемости АХЗ. Так, известно, что у больных множественной миеломой анемия (имеющая общие черты как АХЗ, так и «гематологической» анемии, поскольку сопровождается инфильтрацией плазматическими клетками костного мозга) встречается почти в 100% случаев. Около 80% пациентов страдают анемией при сочетании злокачественной опухоли различных гистологических типов и локализаций с пожилым возрастом, при условии сколь бы то ни было клинически значимой распространенности процесса. К тому же в пожилом возрасте черты АХЗ могут накладываться на анемию другого происхождения (часто в качестве дополнения присутствует анемия первой группы, т.е. связанная с дефицитом железа, витамина  $V_{12}$ , фолиевой кислоты или же комбинации перечисленных факторов).

Более 60% больных с аутоиммунными болезнями, такими как ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и другие воспалительные заболевания кишечника, имеют анемию. У больных ВИЧ частота анемии колеблется от 18 до 95% и зависит от стадии заболевания. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) обладает чертами АХЗ, однако в ее основе лежат уменьшение продукции ЭПО и токсическое действие продуктов мочевой экскреции. Очень интересно то, что анемия часто проявляется в течение нескольких дней у больных с острыми инфекциями и сепсисом. Не вполне понятно, является ли патофизиология этой анемии такой же, как АХЗ.

**Основные моменты патогенеза АХЗ. Обмен железа.** Основные моменты обмена железа изложены выше. Здесь важно, что удержание железа макрофагами, характерное для АХЗ, ведет к ограничению доступности железа эритроидным предшественникам и к железодефицитному эритропоэзу. В эксперименте показано, что увеличение концентрации в крови ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  приводит к снижению уровня сывороточного железа, ферритина и анемии. С одной стороны,

это может быть связано с избыточным потреблением железа клетками моноцитарно-макрофагальной системы. С другой стороны, высвобождение железа из макрофагов ограничивается, в отличие от его захвата. Иными словами, макрофагу гораздо проще связать железо, чем высвободить. Макрофаги имеют различные пути связывания железа, из которых важнейший — эритрофагоцитоз, связывание железа через трансмембранный протеин — дивалентный переносчик металлов; связывание железа через трансферриновый рецептор и гемоглобин/гемопектин — гаптоглобиновый комплекс с участием CD91 или CD164.

Про- и противовоспалительные цитокины различным образом повреждают захват железа эритроидными предшественниками. ФНО $\alpha$  увеличивает эритрофагоцитоз через стимуляцию таргетных рецепторов макрофагов и повреждает эритроциты, таким образом, уменьшается длительность жизни эритроцитов. Интерферон гамма (ИФН $\gamma$ ) и липополисахариды усиливают экспрессию рецептора транспортера двухвалентного металла и увеличивают транспорт сывороточного железа в активированные макрофаги; в то же время ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 увеличивают трансферрин-опосредованный транспорт железа в активированные макрофаги. Вместе с этим ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 содействуют хранению железа в макрофагах через стимуляцию (транскрипционную и трансляционную) экспрессии ферритина. Вышеописанные сложные и многочисленные механизмы обеспечивают поступление железа в макрофаги и его хранение там.

Очень важно учитывать тот факт, что макрофаги имеют только один механизм выделения железа — через трансмембранный белок ферропортин 1. Экспрессия м-РНК ферропортина (способность к высвобождению железа макрофагами) снижается под воздействием липополисахаридов и ИФН $\gamma$ , что приводит к задержке железа в моноцитах и макрофагах.

При этом цитокины, вырабатываемые печенью, — белки острой фазы воспаления — сильно влияют на обмен железа при воспалительных процессах. Экспрессия гепсидина (белка, состоящего из 25 аминокислот) индуцируется ФНО $\alpha$ , липополисахаридами и ИЛ-6. Сверхэкспрессия гепсидина приводит к гипоферремии. Поступающие в последние годы данные указывают на то, что гепсидин играет важнейшую роль в искажении обмена железа у больных с АХЗ: он уменьшает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение железа макрофагами. Отмечено, что существует обратная взаимосвязь экспрессии ферропортина на моноцитах с уровнем циркулирующего прогепсидина.

**Повреждение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза** — следующий (после нарушения обмена железа) важнейший фактор развития АХЗ. Это может быть связано с проапоптотическими эффектами ИФН $\gamma$ , ИФН $\alpha$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 в отношении клеток-предшественников эритропоэза — эритроидных бурсообразующих и колониобразующих единиц (КОЕ). Кроме того, эти же цитокины вызывают снижение экспрессии рецептора к ЭПО, а также нарушают синтез ЭПО, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне

ограниченной доступности железа для эритропоэза, приводят к ингибированию пролиферации эритроидных предшественников.

Белки острой фазы воспаления могут эффективно связывать трансферрин и ингибировать опосредованный трансферрином захват железа эритроидными предшественниками, блокируя таким образом их пролиферацию и дифференцировку. Антипролиферативный эффект в отношении эритропоэза описан и для ферритина; механизм эффекта не вполне ясен, но это может быть связано с доступностью железа эритроидным предшественникам. Кроме того, у больных с анемией хронических заболеваний может развиваться дефицит кобаламина и фолиевой кислоты, что приводит к нарушению пролиферации эритроидных предшественников. И наконец, химиотерапия и лучевая терапия у онкологических больных могут усиливать анемию посредством прямого токсического действия на костный мозг.

**Уменьшение синтеза и биологической активности ЭПО** — третий фактор развития анемии хронических болезней. Как правило, уровень эндогенного ЭПО неадекватен степени анемии у больных АХЗ. К тому же биологический ответ на гипоксию у больных с АХЗ искажен. Это лишь косвенно связано с изменениями в гомеостазе железа. Главная причина — действие цитокинов на образование ЭПО и его активность. ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  индуцируют образование токсичных радикалов, которые повреждают клетки, продуцирующие ЭПО, тем самым ингибируя продукцию ЭПО. Это механизм, приводящий к уменьшению синтеза ЭПО, обнаружен и на экспериментальных моделях (в опытах на животных). Ответ эритроидных предшественников на ЭПО коррелирует с количеством циркулирующих цитокинов, так, в присутствии высоких концентраций ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  требуется повышенное количество ЭПО для образования эритроидных колоний.

После связывания с рецептором ЭПО активирует гены семейств сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции. Эти процессы повреждаются и регулируются воспалительными цитокинами по принципу отрицательной обратной связи.

**Диагностика анемии хронических заболеваний.** Обычно АХЗ — умеренная нормохромная и нормоцитарная анемия, выраженность которой невелика. Уровень гемоглобина редко опускается ниже 70 г/л.

Основой диагностики является наличие у пациента длительно текущего хронического заболевания. Обычно природа его — опухолевая, инфекционно-воспалительная или аутоиммунная. Если это заболевание отсутствует — диагноз АХЗ маловероятен. Поскольку сам термин АХЗ касается большой группы весьма разнородных пациентов с точки зрения патогенеза, он не всем казался удачным. Однако лучшего названия для обозначения этих анемий к настоящему времени предложить не удалось.

По мнению ряда авторов, можно разделять АХЗ и анемию злокачественных новообразований. В результате такого разделения анемия у больных со злокачественными новообразованиями анализируется как отдельная группа. На наш взгляд, в таком разделии нет необходимости с учетом общих патогенетических механизмов и общих подходов к лечению

у больных с АХЗ и анемии злокачественных новообразований. В связи с этим целесообразно считать анемию злокачественных новообразований частным случаем АХЗ.

Достаточно часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ с ЖДА. Установление диагноза может быть затруднено сопутствующими кровотечениями, почечной недостаточностью и эффектами медикаментов.

Диагноз основан на отличиях в гомеостазе железа. Диагностика АХЗ требует оценки состояния обмена железа. Обычно адекватно оценить запасы железа в организме можно, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина. У больных ЖДА уровень ферритина обычно крайне низкий, в то же время он может быть нормальным или даже повышенным у больных с АХЗ. Причина этого — два обстоятельства. Первое — повышенный уровень ферритина отражает запасы железа в клетках РЭС, второе — повышенная экспрессия ферритина может быть индуцирована воспалением, поскольку он относится к провоспалительным цитокинам. Иными словами, уровень ферритина не отражает запасы железа у больных с воспалительными процессами так, как это происходит у больных без воспаления. Что касается опухолевых и аутоиммунных заболеваний, обычно здесь также присутствует воспалительный компонент.

Уровень ферритина также повышается у лиц с гипертиреозом, заболеваниями печени, алкогольной болезнью и после назначения некоторых лекарств. Концентрация сывороточного железа и насыщение трансферрина могут быть снижены как при ЖДА, так и при АХЗ и не играют большой роли в дифференциальной диагностике между ними.

Напротив, концентрация трансферрина, нормальная или низкая у больных с АХЗ, обычно значительно повышена у больных ЖДА. Также уровень растворимого рецептора трансферрина (усеченного фрагмента мембранного рецептора) повышен, когда доступность железа для гемопоэза снижена, т.е. у больных ЖДА. Напротив, уровень растворимого рецептора к трансферрину у больных с АХЗ близок к норме.

Когда диагноз АХЗ установлен или предполагается с высокой степенью вероятности, ключевым вопросом становится определение типа дефицита железа — является он абсолютным (истинным) или функциональным. Принципиальная разница между ними состоит в том, что при абсолютном дефиците железа его назначение приводит к быстрому потреблению эритроидными клетками-предшественниками и активирует эритропоэз, компенсируя тем самым анемию. В то же время у пациентов с функциональным дефицитом железа такое назначение будет бесполезным, несмотря на то что имеются признаки нехватки железа.

Здесь важнейшую роль играет тщательный сбор анамнеза. АХЗ с абсолютным дефицитом железа обнаруживается у больных с потерей крови, из-за гастроинтестинальных и урологических опухолей, маточных кровотечений, воспалительных заболеваний кишечника и гастроинтестинальных инфекций. Признаки кровопотери могут быть выявлены уже при подробном расспросе больного или его

родственников. Назначенное с целью верифицировать хроническую кровопотерю обследование может помочь в этом.

Лабораторными признаками АХЗ с абсолютным дефицитом железа являются (в порядке значимости):

- высокий уровень растворимого рецептора к трансферрину;
- сниженное насыщение трансферрина;
- увеличение количества трансферрина;
- сниженное количество железа и ферритина сыворотки крови.

Определение соотношения уровня рецептора к трансферрину и логарифму уровня ферритина может помочь установить потребность в железе для эритропоэза. Это соотношение  $<1$  предполагает АХЗ с функциональным дефицитом железа, в то же время это соотношение  $>3$  указывает на абсолютный дефицит железа.

Определение количества гипохромных эритроцитов и, что еще более важно, гипохромных ретикулоцитов может быть полезно для определения доступности железа клеткам эритропоэза, т.е. их повышенное количество говорит о том, что железа не хватает и эритроциты работают в условиях его дефицита. На то же может указывать снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците и среднего объема эритроцитов. Очень важным признаком истинного дефицита железа является снижение количества железосодержащих гранул в эритроидных клетках-предшественниках костного мозга при специальной окраске (по Перлсу). При обычной же окраске часто наблюдается неровность контуров клеток-предшественников эритропоэза, что может быть связано с дефектами цитоплазматической мембраны.

Весьма вероятно, что в недалеком будущем в установлении диагноза АХЗ с истинным дефицитом железа важную роль будет играть уровень гепсидина. При высоком уровне можно будет предполагать, что имеется нехватка железа и эритропоэз работает в условиях его дефицита. В том же ключе интенсивно изучается роль другого белка, который, возможно, также активно участвует в эритропоэзе, — гемоювелина. Установление диагноза может быть затруднено сопутствующими кровотечениями, почечной недостаточностью и побочными эффектами медикаментов.

#### **Лечение анемии хронических заболеваний.**

Наличие анемии приводит к уменьшенной оксигенации органов и тканей, уменьшенной физической активности, слабости и ухудшению качества жизни. Следует учитывать, что у больных с АХЗ часто встречается комплексная патология — может быть нарушена функция почек, сердца, печени и т.д. В подобных ситуациях можно говорить о взаимном отягощении имеющихся нарушений, каждое из которых вряд ли может быть излечено в отдельности. И только компенсация анемии положительно влияет на функционирование разнообразных органов и систем. Напротив, у части больных с АХЗ уровень гемоглобина ниже 80 г/л ассоциируется с в 2 раза большей вероятностью смерти, чем уровень гемоглобина 100–110 г/л. Компенсация анемического синдрома (нормализация уровня гемоглобина) приводит к улучшению качества

жизни и уменьшению риска смерти. У пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, получающих полихимиотерапию, значительно улучшается качество жизни, если проводится лечение анемии; наибольшее улучшение отмечается при уровне гемоглобина около 110 г/л. Когда это возможно, основой терапевтического подхода к лечению АХЗ является лечение основного заболевания. Когда это невозможно, необходимо компенсировать анемию иначе. Можно говорить о трех основных направлениях:

- переливание компонентов крови;
- назначение препаратов железа;
- применение стимуляторов эритропоэза.

**Переливание компонентов крови** — широко распространенное терапевтическое вмешательство, дающее быстрый эффект. Переливания эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов абсолютно показаны пациентам с угрожающей жизни анемией (гемоглобин менее 65 г/л). Они также могут применяться у больных с АХЗ с выраженной анемией (гемоглобин меньше 80 г/л) или при АХЗ, осложненной кровотечением.

Принято считать, что переливания крови и ее компонентов могут приводить к осложнениям иммунологического типа, а также нельзя гарантировать абсолютную защиту от возможного заражения одной из гемотрансмиссивных инфекций.

Возможность осложнений иммунологического типа основана на том, что, кроме системы антигенов АВ0, существуют и другие (конечно, менее значимые) системы. Совмещение же гемокомпонента с донорским образцом подвержено влиянию разнообразных физических факторов (температура, влажность и т.д.). Это влияние крайне сложно нивелировать в полной мере. Диапазон возможных нежелательных иммунных реакций на применение гемокомпонентов весьма широк — от легкой крапивницы (быстро исчезающая сыпь) до анафилактического шока с вероятным летальным исходом. Переливания крови также могут повреждать иммунный статус пациента прямо или через выброс железа в микроциркуляторное русло. Это, в свою очередь, может увеличивать риск инфекционных осложнений. Кроме того, у пациента, регулярно получающего трансфузии, закономерно снижается уровень гемоглобина вслед за быстрым его повышением. Существует точка зрения, согласно которой быстрое изменение уровня оксигенации клеток (если речь идет о злокачественной опухоли) может приводить к опухолевой прогрессии у больных со злокачественными новообразованиями. Забегая вперед, можно сказать, что эти явления отсутствуют у пациентов, получающих эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА), например, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета (эритропоэтин человека рекомбинантный\*) для коррекции анемии.

Полностью исключить возможность переноса инфекционного агента также сложно. Конечно, в первую очередь речь идет о вирусе иммунодефицита человека. Тест-системы, применяющиеся при скрининговом обследовании доноров, постоянно совершенствуются, и вероятность необнаружения существующего вируса минимальна, но полностью



не исключена. Следует учитывать значительную распространенность такой традиционной инфекции, как сифилис. Кроме того, технические ошибки (объективные и субъективные) при выполнении анализов на наличие инфекций также возможны.

Однако существует точка зрения, что гемотрансфузии полезны, поскольку имеет место их иммуномодулирующий эффект. Так, например, известно, что переливание крови увеличивает выживаемость больных с АХЗ, осложненной инфарктом миокарда.

Бесспорно, частые трансфузии препаратов красной крови являются значимым фактором плохого прогноза в хирургической онкологии (Chan J., 2010; Kuenertz P., 2011). Это привело к возникновению в хирургии понятия «управление кровью пациента» (patient blood management), которое состоит из трех частей и включает коррекцию предоперационной анемии, уменьшение внутриоперационной кровопотери и коррекцию анемии в послеоперационном периоде. Здесь в первой и третьей частях вполне уместно применение ЭСА.

Естественным является предположение, что более упорная анемия отражает более выраженное основное заболевание. Так, больные, получающие большое количество гемокомпонентов, имеют худший прогноз сами по себе, и трансфузии крови могут не вносить особого вклада в негативный клинический исход. Основываясь на данных, которые доступны сейчас, крайне сложно определить влияние трансфузий на результат лечения у больных с АХЗ, а также на течение основного заболевания.

**Назначение препаратов железа.** Лечение только железом в отсутствие дефицита железа не полезно больным с АХЗ. Однако эти ситуации далеко не редки. Пероральные препараты железа плохо всасываются из-за ухудшения функционирования двенадцатиперстной кишки, что часто встречается у больных с АХЗ. Это особенно резко выражено у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Более того, терапия железом может быть вредной. Теоретически верно, что железо необходимо для жизнедеятельности пролиферирующих организмов. Так, можно предположить, что «убирание» железа от пролиферирующих микроорганизмов и опухолевых клеток в клетки макрофагальной системы — потенциально эффективная стратегия для ингибирования их роста. Также известно, что железо ингибирует активность ИФН $\gamma$  — цитокина, играющего важнейшую роль в клеточно-опосредованных иммунных эффекторных механизмах. Роль ИФН $\gamma$  в борьбе против клеток опухоли и микроорганизмов весьма важна. Перегруженные железом макрофаги не фагоцитируют микроорганизмы, так как для этого необходима их стимуляция сложным путем, в котором важную роль играет ИФН $\gamma$ .

Избыточное количество железа приводит к формированию высокотоксичных гидроксидрадикалов через каталитическое действие металла. Это может вызвать повреждение тканей, эпидермальную дисфункцию и увеличить риск острых сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные, что железосодержащие свободные радикалы могут стимулировать развитие существующих злокачественных опухолей.

Увеличенная доступность железа сочетается с увеличенным риском возникновения новых злокачественных опухолей и сахарного диабета.

Поскольку терапия железом негативно действует на иммунную систему, она потенциально увеличивает риск инфекционных осложнений и сепсиса у больных с АХЗ. Известно, что избыточное количество железа приводит к нарушению функции нейтрофилов. Однако именно из-за иммуносупрессивного действия терапия железом может быть полезна у больных с АХЗ с аутоиммунным компонентом. Путем ингибирования образования ФНО $\alpha$  железо может уменьшать активность болезни при ревматоидном артрите и в терминальной стадии некоторых болезней почек. При этом железо абсолютно необходимо для основных процессов клеточного метаболизма и обязательно должно включаться в терапию АХЗ с признаками абсолютного дефицита железа. Внутривенное железо должно назначаться больным, у которых отсутствует ответ на ЭСА и подозревается дефицит железа. Характерно, что железо быстрее утилизируется клетками эритрона, чем микроорганизмами при хронических воспалительных заболеваниях; уровень гемоглобина растет без роста числа инфекционных осложнений.

«Искусственный» дефицит железа может развиваться при применении ЭСА. Усиленный эритропоэз увеличивает и потребность в железе. Есть сведения, что парентеральная терапия железом эффективнее, чем пероральная у больных раком, получающих химиотерапию. Однако это, скорее всего, верно для абсолютного большинства пациентов с АХЗ.

Терапия железом обычно не рекомендуется больным с АХЗ с высоким уровнем ферритина, поскольку связана с неблагоприятным исходом. Важно то, что долговременные эффекты терапии железом, даже у больных с признаками дефицита железа, неизвестны. Неизвестно, как эта терапия влияет на основное хроническое опухолевое, аутоиммунное или инфекционное заболевание в долговременной перспективе.

**Эритропоэтины человека рекомбинантные — эритропоэз-стимулирующие агенты.** ЭСА были впервые синтезированы генно-инженерным способом в 1980-х годах. С химической точки зрения ЭСА представляет собой гликопротеин, состоящий из белковой и углеводной части, общей массой 30 кДа. Белковая часть является полипептидом, состоящим из 165 аминокислотных остатков, он полностью идентичен нативному ЭПО. Углеводная часть молекулы может быть различной, что предполагает различное взаимодействие с рецептором и, как следствие, различную биологическую активность молекулы. ЭСА альфа по сравнению с другими ЭСА обладает меньшей степенью гликозилирования, схожей с нативным гормоном, что определяет более высокое сродство к рецепторам ЭПО и короткий период полувыведения. Традиционный продукт рекомбинантных ЭСА — культура клеток яичников китайского хомячка.

Необходимость коррекции анемии у больных с АХЗ не вызывает сомнения. Во-первых, повышение уровня гемоглобина тесно связано с качеством жизни пациентов, а во-вторых, улучшает течение основного заболевания. Многочисленными

исследованиями подтверждено, что риск смерти у больных с АХЗ возрастает параллельно с углублением анемии. Для пациентов со злокачественными новообразованиями так же верно положение, что анемия, ухудшая оксигенацию опухоли, вызывает образование новых сосудов в опухоли (неоангиогенез). Это, в свою очередь, является важнейшим фактором опухолевого роста. Показанием для ЭПО-терапии пациента с АХЗ следует считать уровень гемоглобина менее 100 г/л, и почти всегда требуется лечение рч-ЭПО (рекомбинантный человеческий эритропоэтин), если уровень гемоглобина меньше 80 г/л. ЭСА<sup>1</sup> вводят в дозе 10 или 12 тыс. МЕ 3 раза в неделю, или 20 тыс. МЕ 2 раза в неделю, или 30–40 тыс. МЕ 1 раз в неделю; это обычно соответствует дозе 100–200 МЕ/кг на введение. Эпоэтин тета вводится подкожно 20 000 МЕ 1 раз в нед. Дарбэпоэтин альфа вводят в дозе 150 мкг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз в 3 нед. Скорость ответной реакции на терапию ЭСА у пациентов с АХЗ широко варьирует, однако имеется четкий дозозависимый эффект. Более подходящим является подкожное введение ЭСА, так как оно имеет предпочтительную фармакокинетику. Продолжительность лечения имеет особое значение. Не стоит ожидать значимого клинического эффекта раньше, чем через 4 нед от начала лечения, обычно же — через 6 нед. Это обусловлено тем, что экспансия эритроидного костного мозга в ответ на ЭСА происходит постепенно и достигает максимальной активности только после нескольких недель.

Особое значение имеет целевой уровень гемоглобина. Существуют руководства (стандарты) авторитетных международных организаций [ASCO, ESMO, ASH, Европейская организация исследования и лечения рака (European Organization of Research and Treatment of Cancer — EORTC)], рекомендуемые тот или иной целевой уровень гемоглобина (обычно это 110 или 120 г/л — 11–12 г/дл). Однако большинство экспертов (например, в последнем пересмотре критериев ASCO) считают целевым уровень 110 г/л — 11 г/дл. Он является оптимальным, так как позволяет избежать неконтролируемого роста уровня гемоглобина, продолжающегося после отмены препарата. У больных с АХЗ избыточный уровень гемоглобина сочетается со значительным увеличением числа тромбозов и эмболий, особенно часто это наблюдается у пациентов со злокачественными новообразованиями. В связи с этим имеет смысл подчеркнуть разницу между традиционными ЭСА (например, эпоэтин альфа) и дарбэпоэтином альфа. Структура молекулы последнего обеспечивает длительное воздействие на рецепторы эритроидных предшественников. Это делает возможным более редкое введение препарата, но и не позволяет с необходимой точностью прогнозировать темпы прироста гемоглобина, который может быть чрезмерным и неуправляемым. Кроме того, та же избыточная стимуляция эритроидных предшественников иногда приводит к резко выраженным оссалгиям. В частности, мы наблюдали трех пациентов, у которых

после первой инъекции дарбэпоэтина альфа в течение 3–5 дней возникли резко выраженные костные боли, потребовавшие отмены препарата.

Уровень эндогенного ЭПО у больных с АХЗ обычно понижен. При этом имеется в виду расчетный уровень, соответствующий глубине анемии, определенный в группе больных с ЖДА. Соотношение существующего уровня эндогенного ЭПО к ожидаемому известно как индекс О/Р (ожидаемый/расчетный; норма — 1). Больные с АХЗ с высоким уровнем ЭПО (более 200 ЕД/л) и большим индексом О/Р (более 0,9) теоретически имеют низкую вероятность ответа на ЭСА. Это верно для больных с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высоким уровнем ферритина и абсолютным дефицитом железа. Однако определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА вовсе не обязательно. Это связано с тем, что предсказать наступление клинико-гематологического эффекта на основании уровня эндогенного ЭПО далеко не всегда возможно. Действительно, низкий его уровень говорит о большей вероятности ответа на лечение. Однако нередко хороший ответ на применение ЭСА (в том числе полный гематологический ответ) может быть получен и у пациентов с высоким уровнем эндогенного ЭПО. Вероятно, это связано со способностью ЭСА преодолевать негативное действие на эритропоэз провоспалительных цитокинов. Ниже приведены критерии ответной реакции на терапию ЭСА; характерно, что уменьшение потребности в гемотрансфузиях трактуется как позитивный ответ на применение препарата.

*Полная ответная реакция*

- Нормализует величину гематокрита.

*Значительная (неполная) ответная реакция: все критерии*

- Отсутствие необходимости в трансфузиях.
- Повышение гематокрита  $\geq 6\%$ .
- Достигнутый гематокрит  $\geq 30\%$ .

*Незначительная ответная реакция: любой из критериев*

- Уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50%.
- Повышение гематокрита  $\geq 6\%$ , но гематокрит  $< 30\%$ .
- Достигнутый гематокрит  $\geq 30\%$ , но повышение гематокрита  $< 6\%$ .

Отсутствие целесообразности в определении уровня эндогенного ЭПО перед назначением ЭСА верно для любой АХЗ, за исключением анемии у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС). Формально анемия у этих пациентов относится к «гематологическим» анемиям, но она часто сочетается с АХЗ из-за пожилого возраста больных и сопутствующих заболеваний. У этой категории пациентов (больные с МДС) применение ЭСА целесообразно только при условии низкого (вернее, не запредельно высокого) уровня эндогенного ЭПО (менее 500 ЕД/мл). Целесообразно назначать лечение как можно раньше (предпочтительно в первые 6 мес от момента установления диагноза). Также необходимо учитывать возможное наличие дефицита железа и витаминов (В<sub>12</sub>, фолиевая кислота) в группе больных с МДС пожилого возраста. В этой группе часты сопутствующие заболевания. Для групп

<sup>1</sup> Торговое наименование «Веро-эпоэтин», лиофилизат по 2000 МЕ, 4000 МЕ, 10 000 МЕ. Компания-производитель — ООО «Верофарм», Россия.

больных с МДС низкого риска, таких как рефрактерная анемия и рефрактерная анемия с избытком кольцевидных сидеробластов, применение ЭСА может быть эффективно в половине клинических ситуаций. Это, однако, вовсе не говорит о том, что попытка применения ЭСА у значительной части пациентов неоправданна. Поскольку очень часто анемия у пациентов с МДС является единственным проявлением болезни, удачное применение ЭСА может на каком-то этапе решить все проблемы пациента, связанные с данным заболеванием. Этими проблемами обычно являются одышка и слабость. Убедительных данных о том, что применение ЭСА может ускорить эволюцию заболевания в острый лейкоз, в настоящее время нет.

Хорошо известен позитивный эффект ЭСА для коррекции анемии. Действие же на основное заболевание и влияние на другие биологические процессы, кроме эритропоэза, известно хуже. Однако известно, что ЭСА проявляют иммуномодулирующий эффект путем влияния на целый ряд цитокинов. Так, у больных с терминальной почечной недостаточностью долговременное лечение ЭСА снижает уровень ФНО $\alpha$ . При этом у больных, хорошо ответивших на ЭСА, уменьшен уровень ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  в сравнении с пациентами, ответившими плохо. Эти эффекты ЭСА могут быть полезны, например, при ревматоидном артрите. Показано, что комбинированное лечение ЭСА и железом не только повышает гемоглобин, но и уменьшает активность основного заболевания.

Назначение препаратов железа совместно с ЭСА вызывает традиционные вопросы. Понятно, что оно необходимо при наличии признаков дефицита железа. Однако, по современным представлениям, это должны быть препараты железа для внутривенного введения. Так, по данным Аарго (2008), назначение препаратов железа *per os* не увеличивает эффективность ЭСА. В то же время внутривенное их назначение увеличивает частоту и скорость наступления ответа, улучшает качество жизни и позволяет снизить дозы ЭСА, необходимые для достижения целевого уровня гемоглобина (Henry D., 2007).

Известно, что рецепторы к ЭПО (ЭПО-Р) найдены на некоторых опухолевых клетках (при раке шейки матки, опухоли молочной железы), однако их биологическая роль не совсем ясна. Не вполне понятно, функционируют ли они, а если да, то как? Так же непонятно, могут ли ЭСА эффективно взаимодействовать с этими рецепторами. Так, по данным Osterborg (2007), стимуляция клеточных линий отдельных опухолей *in vitro* большими дозами ЭСА не приводила к видимым изменениям в функционировании опухолевых клеток. Возможно, у больных раком молочной железы ЭПО-Р и эндогенный ЭПО выполняют функцию регуляторов клеточной гипоксии. У этих больных высокая экспрессия ЭПО-Р сочеталась с неоангиогенезом, опухолевой интоксикацией и инфильтративным ростом опухоли.

В последнее время внимание врачей и ученых, занимающихся проблемой применения ЭСА, привлекли результаты метаанализа большого числа клинических исследований, в которых, в частности, была предпринята попытка выявить связь между вероятностью летального исхода и фактом применения ЭСА. Эти

результаты суммированы в двух больших исследованиях. Так, в первом из них проанализированы результаты 53 клинических исследований, в которых приняло участие 13 933 пациента. Оказалось, что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но эти отличия не были статистически достоверны. Второе исследование показало похожие результаты. Примечательно, что часть включенных в метаанализ трайлов продемонстрировала ухудшение выживаемости в группе пациентов, получавших ЭСА, а часть — улучшение; этих исследований примерно равное количество. Отдельные исследования, опубликованные после того как стали известны результаты метаанализа, не смогли подтвердить отрицательное влияние факта применения ЭСА на исход заболевания (Glaspy J. et al., 2010; Bohlius J. et al., 2009).

Метаанализ большого количества исследований используется все чаще, и его результаты обычно становятся предметом широкой дискуссии. Однако, несмотря на то что статистический инструментарий непрерывно совершенствуется, продолжает вызывать сомнения подход, в котором делается попытка обобщить результаты исследований разных контингентов больных. Кроме того, что контингенты различны, сами исследования имеют разные цели и задачи и изначально используют разную методологию. В связи с этим оценка результатов таких исследований затруднительна и напоминает анекдотичную ситуацию с анализом средней температуры всех пациентов в больнице. Вероятно, имеет смысл анализировать исследования в схожих группах пациентов, даже если эти группы будут существенно меньше.

Пожалуй, действительно угрожающим жизни является риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, связанных с применением ЭСА. Как обычно, можно найти исследования, подтверждающие вероятность этого риска и отрицающие ее. Однако, скорее всего, такая взаимосвязь существует, и важное значение имеет темп роста показателей красной крови. Для принятия решения о назначении ЭСА важную роль играют следующие факторы, указывающие на потенциальный риск тромботических осложнений: наличие тромбозов или эмболий в анамнезе, длительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикоидов. При наличии даже одного из этих факторов применение ЭСА возможно лишь с осторожностью.

Обобщая сказанное, приведем необходимый перечень данных, которыми должен располагать врач перед назначением ЭСА. Необходимо иметь данные полного клинического анализа крови (включая число ретикулоцитов) в совокупности (в идеале) с данными миелограммы. Требуется (если необходимо) оценить обмен железа, уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, выявить возможную кровопотерю и нарушения функции почек. Полезным будет проверить результаты пробы Кумбса (особенно у больных с лимфопролиферативными заболеваниями) и уровень эндогенного ЭПО у больных с миелодиспластическим синдромом, а также оценить риск тромбозов, как указано выше. Следует подчеркнуть, что не всегда и не все вышеперечисленные тесты являются абсолютно необходимыми. Решение о назначении ЭСА принимает только лечащий врач.

Таким образом, ЭСА эффективны для коррекции анемии и улучшения качества жизни больных с АХЗ. При этом целевой уровень гемоглобина не должен быть выше 110 г/л (11 г/дл). Отсутствуют убедительные данные о том, что применение ЭСА может стимулировать основное заболевание у больных со злокачественными новообразованиями. В то же время возможно увеличение чувствительности клеток опухоли к химиолучевому воздействию вследствие терапии ЭСА. Определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА необязательно и имеет лишь вспомогательное значение. Важнейшим фактором является дифференциальная диагностика функционального и абсолютного дефицита железа у больных с АХЗ; это ключевой момент для определения терапевтической тактики у каждого больного.

ЭПО, как и ЭСА, продолжают оставаться объектом интенсивных научных исследований. Наибольший интерес представляет использование модуляторов гепсидина, которые могут преодолевать задержку железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, ингибиторов гена транскрипционного фактора 2 (GATA 2), а также модификаторов ЭПО и/или рецепторов к нему.

Следует учитывать, что функция ЭПО не исчерпывается регуляцией эритропоэза. Например, он участвует в важных метаболических процессах, происходящих в кардиомиоцитах, клетках головного мозга. Клинически важно, что зачастую качество жизни у пациента с анемией, получающего ЭСА, может улучшаться и без повышения уровня гемоглобина. Это является дополнительным доказательством пользы применения этих интереснейших препаратов.

## Гемолитические анемии

Гемолитические анемии представляют собой часть большого разнообразия анемий, относящихся к компетенции врача-гематолога, или, по нашей классификации, «гематологических» анемий. Этим они отличаются от описанных выше дефицитных анемий — обычно их успешно лечат терапевты — и АХЗ, где лечение осуществляет врач, курирующий основное заболевание.

**Гемолитические анемии** (*anaemia haemolytica*; греч. *haima* — кровь + *lysis* — разрушение, растворение; анемия) — заболевания, общим признаком которых является усиленное разрушение эритроцитов. Это приводит, с одной стороны, к анемии и повышенному образованию продуктов распада эритроцитов, с другой — усиливает эритропоэз. Следствием этого являются снижение уровня гемоглобина, гипербилирубинемия или гемоглобинемия, реактивная гиперплазия эритроидного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, спленомегалия, т.е. те общие клинико-лабораторные признаки, которые и объединяют отличающиеся по своему патогенезу анемии в одну группу.

Наиболее оправдано разделение гемолитических анемий на две основные группы — наследственные (врожденные) и приобретенные гемолитические анемии. Наследственные гемолитические анемии объединены по генетическому принципу, но существенно различаются по патогенезу и клинической картине.

Такие анемии могут быть обусловлены либо патологией мембраны эритроцитов, либо нарушением структуры или синтеза гемоглобина, а также дефицитом одного из ферментов эритроцитов.

К приобретенным гемолитическим анемиям относят большую группу иммуногемолитических анемий, группу приобретенных мембранопатий и др.

Другие анемии этой группы рассматриваются в главах, посвященных соответствующим нозологическим формам.

Наиболее часто встречающиеся формы гемолитической анемии (Лорие Ю.И., 1967; Идельсон Л.И., 1975) следующие.

### Наследственные (врожденные) формы гемолитической анемии

1. Мембранопатии эритроцитов (нарушение строения эритроцитов):

- 1) микросфероцитарная;
- 2) овалоцитарная;
- 3) акантоцитарная.

2. Энзимопенические (ферментопенические) — анемии, связанные с нехваткой какого-либо фермента:

1) связанные с дефицитом ферментов пентозофосфатного ряда;

2) связанные с дефицитом ферментов гликолиза;

3) связанные с дефицитом ферментов, участвующих в образовании, окислении и восстановлении глутатиона;

4) связанные с дефицитом ферментов, участвующих в использовании АТФ;

5) связанные с дефицитом ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

3. Гемоглинопатии:

1) гемоглинопатии качественные (серповидно-клеточная анемия);

2) талассемия (нарушение синтеза одной из 4 молекулярных цепей гемоглобина).

### Приобретенные формы гемолитической анемии

1. Иммуногемолитические анемии:

- 1) аутоиммунные;
- 2) изоиммунные.

2. Приобретенные мембранопатии:

- 1) пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- 2) шпорклеточная анемия.

3. Связанные с механическим повреждением эритроцитов:

1) маршевая гемоглобинурия;

2) болезнь Мошковича (микроангиопатическая гемолитическая анемия);

3) возникающая при протезировании клапанов сердца.

4. Токсические:

1) гемолитические анемии при приеме лекарственных средств и гемолитических ядов.

### Другие гемолитические анемии:

1) гемолитическая желтуха новорожденных, при которой материнские антитела разрушают эритроциты плода или ребенка;

2) идиопатическая (примерно 50% случаев гемолитических анемий);

3) вторичная (например, при лимфоме, причем анемия может быть первым проявлением лимфомы).

Все гемолитические процессы делятся патогенетически в зависимости от места распада эритроцитов на 2 вида: **внутрисосудистый** и **внутриклеточный**.

При **внутриклеточном** гемолизе разрушение эритроцитов происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в селезенке, в меньшей степени в печени, костном мозге. Клинически наблюдаются иктеричность кожи и склер, спленомегалия, возможна гепатомегалия. Регистрируется значительное повышение уровня непрямого билирубина, снижается уровень гаптоглобина.

При **внутрисосудистом** гемолизе разрушение эритроцитов происходит непосредственно в кровеносном русле.

Все гемолитические анемии независимо от причин, непосредственно вызывающих гемолиз, имеют в своем течении 3 периода: гемолитического криза, субкомпенсации гемолиза и компенсации гемолиза (ремиссия).

**Наследственные (врожденные) формы гемолитической анемии. Мембранопатии.** Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов, подразделяются на 2 группы:

- анемии, обусловленные нарушением структуры белков мембраны (наследственный микросфероцитоз; наследственный стоматоцитоз; наследственный ксероцитоз; гемолитическая анемия, связанная с наследственным отсутствием Rh-антигенов);
- анемии, обусловленные нарушением липидов мембраны [наследственный акантоцитоз; наследственная гемолитическая анемия, обусловленная увеличением в мембране эритроцитов фосфатидилхолина (лецитина); наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности лецитинхолестеринацилтрансферазы].

### НАСЛЕДСТВЕННАЯ МИКРОСФЕРОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ (АНЕМИЯ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА)

Микросфероцитарная гемолитическая анемия (синонимы: врожденный микросфероцитоз, болезнь Минковского–Шоффара, микроцитемия, сфероцитарная анемия) как самостоятельная болезнь стала известна после классических работ О. Минковского (1900) и Шоффара (Chauffard A.M., 1907).

Наследственный микросфероцитоз — это группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся появлением шаровидных эритроцитов (микросфероцитов) и обусловленных дефектом белков цитоскелета эритроцитов. В результате теряется часть мембраны эритроцита, уменьшается отношение площади поверхности к объему, и эритроцит превращается в микросфероцит.

В большинстве случаев заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Распространенность его составляет 1 на 1000–4500. У 20% больных нарушения со стороны крови отсутствуют, что указывает либо на аутосомно-рецессивное наследование, либо

на спонтанную мутацию (наблюдается сравнительно редко). Выраженность гемолиза и соответственно тяжесть заболевания весьма вариабельны. Чем более выражены проявления болезни, тем раньше ставится диагноз. Как правило, наследственный микросфероцитоз диагностируют в детстве, легкие формы с субклиническим течением — в зрелом возрасте, а иногда болезнь проявляется вскоре после рождения.

Генетические дефекты при наследственном микросфероцитозе затрагивают белки цитоскелета эритроцитов, преимущественно те из них, которые связывают цитоскелет с мембраной. Почти у всех больных обнаружена выраженная недостаточность спектрина, лишь в части случаев обусловленная наследственными дефектами самого спектрина.

Спектрин — белок цитоскелета эритроцита; мутации его гена нарушают либо синтез цепей спектрина, либо самосборку его гетеродимеров. Спектрин представляет собой длинную фибриллярную молекулу длиной 200–260 нм и толщиной 2–3 нм. Его масса в клетке составляет около 30% массы мембранных белков. Молекула спектрина состоит из двух неидентичных субъединиц — альфа (240 000 Да) и бета (225 000 Да). Альфа- и бета-субъединицы ассоциируются в подвижные гетеродимеры. У каждого второго больного выявлены мутации гена анкирина — белка, соединяющего трансмембранный белок полосы 3 со спектрином. Недостаточность анкирина наследуется аутосомно-рецессивно или аутосомно-доминантно; аутосомно-рецессивное наследование встречается реже, но анемия при нем тяжелее. У четверти больных обнаружены мутации белка полосы 3. Это транспортный трансмембранный белок, его молекулярная масса около 100 000 Да. Белок носит название полосы 3, поскольку при электрофорезе в полиакриламидном геле он занимает соответствующее положение относительно других белков. Белок полосы 3 принимает участие в переносе кислорода из легких к тканям и углекислого газа из тканей к легким. Делеция гена белка полосы 3 делает мембрану эритроцита ригидной и защищает эритроциты от внедрения малярийных плазмодиев. Недостаточность этого белка наследуется аутосомно-доминантно и приводит к легкой анемии.

У большинства из оставшейся четверти больных выявлены мутации гена спектрина, нарушающие либо синтез цепей спектрина, либо самосборку его гетеродимеров. Недостаточность  $\alpha$ -цепи спектрина наследуется аутосомно-доминантно и обычно протекает легко. Недостаточность  $\beta$ -цепи спектрина — тяжелое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Видимо, неоднородность генетических нарушений обуславливает разнообразие в течении наследственного микросфероцитоза.

Дефекты белков цитоскелета приводят к тому, что мембрана эритроцитов утрачивает стабильность и ее участки отщепляются. Эритроцит превращается в микросфероцит, неспособный к деформации. Микросфероциты не могут пройти через красную пульпу селезенки, в особенности протиснуться через щели в стенках ее синусов. Оказавшись в условиях гипоксии, в которых невозможно поддерживать мета-

болизм, микросфероциты теряют еще часть мембраны. В результате в крови появляется субпопуляция совершенно круглых эритроцитов.

Основные проявления наследственного микросфероцитоза — анемия, желтуха, спленомегалия. Анемия обусловлена внутриклеточным распадом эритроцитов. Желтуха обусловлена непрямой гипербилирубинемией, бывает непостоянной и, как правило, слабее выражена в раннем детском возрасте. Из-за высокого содержания билирубина в желчи часто образуются пигментные желчные камни, в том числе и у детей. Спленомегалия наблюдается почти всегда. Во время системных инфекций интенсивность гемолиза может увеличиваться, что приводит к дальнейшему увеличению селезенки. При тяжелых формах наследственного микросфероцитоза у больных отмечаются деформации скелета: башенный череп, микрофтальмия, высокое верхнее небо, изменяется расположение зубов. У некоторых больных бывают укорочены мизинцы. Иногда возникают трофические язвы ног.

Лабораторные данные и инструментальные исследования, необходимые для диагностики наследственной микросфероцитарной анемии: общий анализ крови — нормохромная анемия различной степени выраженности, появление микросфероцитов (эритроцитов уменьшенного диаметра шарообразной формы без просветления в центре) и ретикулоцитов в большом количестве. Анемия резко усиливается после активного гемолиза. Могут наблюдаться гемолитические кризы. Вне криза анемия умеренная, а при легком течении заболевания может отсутствовать.

Микросфероциты характеризуются уменьшением диаметра (средний диаметр 4–6 мкм), увеличением их толщины и шарообразной формой. Чем тяжелее форма заболевания, тем большее количество микросфероцитов определяется в периферической крови. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное. В период гемолитического криза наблюдаются лейкоцитоз и выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. СОЭ увеличивается только в периоде обострения заболевания, особенно во время гемолитического криза. Общий анализ мочи — определяется уробилинурия, а во время гемолитического криза — альбуминурия, микрогематурия. Биохимический анализ крови — повышено содержание билирубина преимущественно за счет неконъюгированного (непрямого) билирубина, во время гемолитического криза возможно повышение активности АЛТ ЛДГ, повышение содержания железа.

Осмотическая стойкость эритроцитов — отмечается снижение максимальной и минимальной осмотической стойкости эритроцитов. В норме минимальная стойкость составляет 0,44–0,48%, максимальная — 0,36–0,40% раствора натрия хлорида. При наследственной микросфероцитарной анемии гемолиз начинается при более высокой концентрации натрия хлорида: минимальная осмотическая резистентность понижена: 0,6–0,7%, а максимальная осмотическая резистентность повышена: 0,25–0,3%.

Миелограмма — в стерильном пунктате определяются характерные признаки гиперплазии красного

кроветворного ростка — увеличение количества эритрокариоцитов. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки не изменены.

Отмечается значительное сокращение продолжительности жизни эритроцитов (по данным теста с радиоактивным хромом). В анализе кала возможно высокое содержание стеркобилина.

При УЗИ органов брюшной полости определяют увеличение селезенки, камни в желчном пузыре. При длительно существующем микросфероцитозе и частых обострениях возможно увеличение печени (вследствие нарушения оттока и застоя желчи).

*Наследственный эллиптоцитоз.* Овалоцитарная гемолитическая анемия (синоним — эллиптоцитарная гемолитическая анемия). Впервые наличие в крови людей эритроцитов овальной формы описал М. Дресбах (Dresbach M., 1904). В крови здоровых лиц содержится до 8–15% овалочитов (физиологический овалочитоз). Большой процент овалочитов, так называемый овалочитоз, обнаруживают у 0,02–0,05% обследованных. У 10–12% из них наблюдается овалоцитарная гемолитическая анемия.

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) — вариант наследственной гемолитической анемии, обусловленный дефектом белков мембраны эритроцитов и характеризующийся появлением эритроцитов овальной формы. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Овальная (эллипсоидная) форма эритроцитов обусловлена дефектом взаимодействия между цитоплазматическими белками, особенно между а- и р-спектрином, а также спектрином и протеином 4.1.

Клиническая и лабораторная картина заболевания выражена в различной степени в зависимости от особенностей наследования. У лиц, гетерозиготных по признаку овалочитоза, имеется лишь бессимптомное течение, в случае гомозиготного носительства клиническая картина развивается.

В большинстве случаев ярких клинических проявлений заболевания нет. Диагноз устанавливается на основании обнаружения в периферической крови эритроцитов эллипсоидной (овальной) формы. У отдельных лиц наблюдается развитие гемолитической анемии, желтухи со спленомегалией. При этом в периферической крови обнаруживаются овалочиты, ретикулоциты в большом количестве, в костном мозге выявляется гиперплазия красного кроветворного ростка. В этой ситуации в периферической крови также выявляются эритроциты овальной формы.

Таким образом, важнейшим диагностическим признаком наследственного эллиптоцитоза (овалоцитоза) является обнаружение в периферической крови эритроцитов эллипсоидной (овальной) формы. Количество их может составлять до 50% и даже более. Остальные клинические признаки те же, что и при синдроме гемолиза.

Различают следующие формы наследственного эллиптоцитоза:

- без признаков гемолиза;
- с гемолитической анемией легкой степени;
- со спорадическим гемолизом;
- с хроническим гемолизом;

- сфероцитарный эллиптоцитоз (характеризуется гемолитической анемией различной степени выраженности с обнаружением в периферической крови не только эритроцитов овальной формы, но и микросфероцитов);
- наследственный гемолитический овалоцитоз с нарушенным эритропоэзом;
- наследственный пиропойкилоцитоз — редкий вариант, наблюдается преимущественно у лиц негроидной расы, проявляется в раннем детском возрасте, характеризуется причудливой формой эритроцитов, появлением микросфероцитов, фрагментов эритроцитов.

*Наследственный стоматоцитоз* (гидроцитоз) — вариант наследственной гемолитической анемии, характеризующийся появлением в периферической крови эритроцитов-стоматоцитов. Предполагается, что стоматоцитоз обусловлен дефицитом протеина-1 в мембране эритроцитов. Стоматоциты — это эритроциты, в центре которых определяется неокрашенный участок линейной формы в виде рта. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. В основе болезни лежит значительное нарушение проницаемости мембраны эритроцитов для ионов  $\text{Na}^+$  и в меньшей степени  $\text{K}^+$ . Это приводит к увеличению содержания в эритроцитах обоих катионов (с более высокой концентрацией натрия), нарушению осмотической резистентности эритроцитов, избыточному поступлению в них воды, набуханию и уменьшению их способности деформироваться. Стоматоциты легко разрушаются в селезенке.

У большинства больных выраженных клинических проявлений нет. При тщательном исследовании можно выявить небольшую желтуху, незначительно выраженную спленомегалию, ретикулоцитоз. Анемия может отсутствовать или выражена слабо. Усиление гемолиза возможно после вирусных инфекций.

Основным диагностическим признаком наследственного стоматоцитоза является обнаружение в периферической крови эритроцитов-стоматоцитов.

Приобретенный стоматоцитоз часто наблюдается при злокачественных новообразованиях, злоупотреблении алкоголем.

В основе развития *наследственного ксероцитоза* лежит мембранный дефект эритроцитов, приводящий к выходу из эритроцитов калия в большей степени, чем поступление в них натрия. Это нарушение соотношения катионов в эритроцитах приводит к их дегидратации. Такие эритроциты называются ксероцитами, их объем уменьшен, в периферической крови встречаются также стоматоциты и мишеневидные эритроциты. Предполагается, что в основе заболевания лежит дефект протеина-3 в мембране эритроцитов. Заболевание проявляется клинической картиной умеренно выраженной гемолитической анемии.

*Гемолитическая анемия, связанная с отсутствием Rh-антигенов*, встречается очень редко — у 1 из 6 млн человек и характеризуется наследственным отсутствием Rh-антигенов (болезнь Rh null). Предполагается, что Rh-антигены являются составными структурными компонентами мембраны эритроцитов и поддерживают нормальную структуру мембраны и функцию эри-

троцитов, принимают участие в регуляции их объема. При отсутствии Rh-антигенов в эритроцитах значительно повышается содержание ионов  $\text{K}^+$ , они дегидратируются, изменяется соотношение различных жирных кислот в мембране эритроцитов. При болезни Rh null уменьшено количество антигенов Ss и ii.

Течение заболевания благоприятное. Клиническая картина характеризуется неинтенсивным компенсированным гемолизом, нерезко выраженной анемией, незначительно выраженной иктеричностью, увеличением селезенки, появлением в периферической крови стоматоцитов, иногда сфероцитов, снижением осмотической стойкости эритроцитов.

*Наследственный акантоцитоз* — гетерогенная группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся нарушением липидов мембраны эритроцита и появлением в периферической крови акантоцитов. Акантоцитоз бывает приобретенным (при нейрогенной анорексии, гипотиреозе, болезнях печени, дефиците витамина E и др.) и врожденным. Характерным признаком акантоцитоза является обнаружение в периферической крови акантоцитов — эритроцитов с шипами, колючками на поверхности (*acanthus* — шип, колючка). Существует несколько вариантов наследственного акантоцитоза.

*Абеталипопротеинемия* («а» — приставка, означающая отсутствие признака или качества, бета — буква в греч. алфавите, *lipos* — жир, *proteinos* — простой белок) — описанная Н.А. Bassen и А.Л. Kornzweig (1950) наследственная и прогрессирующая аутосомно-рецессивная патология, при которой умственное недоразвитие сочетается с полным отсутствием  $\beta$ -липопротеинов в крови, уменьшением количества холестерина и фосфолипидов в крови, акантоцитозом (плохим прокрашиванием мембран клеток крови), тапеторетинальной дегенерацией (дистрофией височной части сетчатки глаз), прогрессирующей атаксией.

Редкое наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена микросомального белка-переносчика триглицеридов. У гомозигот отмечают низкий уровень холестерина крови, практически отсутствуют липопротеиды низкой, очень низкой и промежуточной плотности, хиломикронны. Нарушено всасывание жирорастворимых витаминов из кишечника, дефицит витамина E может привести к неврологическим расстройствам. Характерны пигментная дегенерация сетчатки, прогрессирующая атаксическая нейропатия, аномалия эритроцитов, при которой они принимают звездчатую форму (акантоцитоз).

*Гипобеталипопротеинемия* — редкое расстройство, наследующееся как доминантный признак и характеризующееся сниженным уровнем  $\beta$ -липопротеинов. Клинические проявления, как правило, отсутствуют. Содержание липидов в плазме понижено: уровень общего холестерина варьирует от 70 до 120 мг%, несмотря на нормальное питание; концентрация липопротеинов высокой плотности нормальная или повышенная, липопротеинов низкой плотности 20–70 мг% (обычно не достигает 60 мг%). Всасывание жиров не нарушено. В исключительно редких случаях гомозиготности проявления в большинстве те же, что при абеталипопротеинемии. Семейные гипобе-

та- и гиперальфалипопротеинемии (также наследующиеся как доминантный признак) сопровождаются пониженной частотой ишемической болезни сердца и других последствий атеросклероза, в связи с чем эти состояния называют синдромом долголетия. Лечение не требуется.

Анемия, обусловленная дефицитом фермента *лецитинхолестеринацилтрансферазы*. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В основе заболевания лежит мутация гена, ответственного за синтез фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ген расположен в области 16-й хромосомы). Вследствие этого в крови увеличивается содержание неэтерифицированного холестерина и фосфатидилхолина и резко уменьшается содержание эфиров холестерина. В мембране эритроцитов увеличивается содержание холестерина и фосфатидилхолина, свободный (неэтерифицированный) холестерин накапливается также в различных органах и тканях (почки, печень, роговица, артерии).

Течение заболевания долгое время остается бессимптомным. Однако уже в раннем детском возрасте отмечается снижение зрения в связи с помутнением роговицы. Постепенно развивается нормохромная анемия с увеличенным количеством ретикулоцитов в периферической крови, снижением осмотической стойкости эритроцитов. Повышенного разрушения эритроцитов в селезенке нет. Характерными признаками заболевания являются протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. С течением времени эти изменения прогрессируют нарастают, постепенно развивается хроническая почечная недостаточность.

Анемия, обусловленная увеличением содержания в мембране эритроцитов фосфатидилхолина. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется нарушением соотношения фосфолипидов в мембране эритроцитов: увеличением содержания фосфатидилхолина (лецитина) и уменьшением — фосфатидилэтаноламина. Указанный дефект приводит к увеличению проницаемости мембраны эритроцитов для катионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , уменьшению их содержания в мембране эритроцитов и укорочению продолжительности их жизни. Эритроциты разрушаются в селезенке.

**Наследственные гемолитические анемии. Гемоглобинопатии.** Гемоглобинопатии — группа наследственных гемолитических анемий, обусловленных нарушениями первичной структуры гемоглобина — изменением аминокислотной последовательности цепей глобина (*качественные гемоглобинопатии*) или снижением синтеза глобиновых цепей без изменения их структуры (*количественные гемоглобинопатии*).

Описано около 500 аномальных гемоглобинов, вызывающих гемоглобинопатии. Из *качественных* гемоглобинопатий в клинической практике наиболее часто встречается серповидно-клеточная анемия, из *количественных* — большая талассемия, или анемия Кули.

Выделено свыше 50 патологических разновидностей гемоглобина, возникших в результате врожденного, передаваемого по наследству дефекта образования белковой части гемоглобина — глобина. При анома-

лиях гемоглобина нарушаются физико-химические свойства эритроцитов, обменные процессы в них; эритроциты становятся менее устойчивыми к различным гемолизирующим факторам. Патологические гемоглобины обозначаются заглавными буквами латинского алфавита от С до Q, присоединяемыми к символу гемоглобина — Hb. Первое описание гемоглобина с измененной структурой относится к 1949 г., когда было обнаружено, что при серповидно-клеточной анемии присутствует гемоглобин, движущийся при электрофорезе в щелочной среде со скоростью, меньшей, чем гемоглобин взрослого человека.

В 1956 г. при использовании метода пептидных карт установлено, что гемоглобин, обнаруженный при серповидно-клеточной анемии и названный *гемоглобином S*, отличается от гемоглобина А здорового человека изменением лишь одной аминокислоты  $\beta$ -цепи. В норме в шестом положении  $\beta$ -цепи от N-конца располагается глутаминовая кислота, а при гемоглобинопатии S — аминокислота валин. Она отличается по заряду от глутаминовой кислоты, поэтому гемоглобин движется в электрическом поле с меньшей скоростью.

*Качественные гемоглобинопатии.* Наиболее частой аномалией структуры гемоглобина является гемоглобинопатия  $\text{S}\alpha_2\beta_2$ <sup>глу→вал</sup>. В случае гомозиготного носительства говорят о *серповидно-клеточной анемии*, гетерозиготного — о серповидно-клеточной аномалии. Происходит замена аминокислот в полипептидных цепях. Замена аминокислоты валина на глутамат в 6-м положении  $\beta$ -цепи приводит к образованию аномального гемоглобина S, что лежит в основе развития серповидно-клеточной анемии. Серповидно-клеточная анемия (HbS) связана с наличием в эритроцитах патологического гемоглобина S. При этом эритроциты в условиях снижения парциального давления кислорода в окружающей среде приобретают форму серпа. При увеличении в крови количества серповидных эритроцитов нарастает вязкость крови, замедляется кровоток, происходит разрушение серповидных эритроцитов, развиваются тромбозы в различных органах. У практически здоровых носителей HbS серповидность эритроцитов и появление признаков заболевания могут наступить лишь в условиях гипоксии. В связи с этим всем носителям HbS противопоказаны служба в авиации, а также полеты на самолетах без достаточного кислородного обеспечения. Серповидно-клеточная анемия характеризуется изменением формы красных кровяных клеток из ровной, кольцевидной в серповидную форму, или форму в виде полумесяца. Такие деформированные клетки теряют пластичность и могут закупоривать мелкие кровеносные сосуды, нарушая кровоток. Это состояние ведет к сокращению срока жизни красных кровяных клеток и последующей анемии, часто называемой серповидно-клеточной анемией. Низкие уровни содержания кислорода в крови и закупорка кровеносных сосудов у людей с серповидно-клеточной анемией могут приводить к синдромам хронической острой боли, тяжелым бактериальным инфекциям и некрозу (отмиранию тканей).

*Количественные гемоглобинопатии.* Талассемия — заболевание, распространенное в средиземноморских



странах. Количественные гемоглинопатии связаны со скоростью синтеза  $\alpha$ - или  $\beta$ -полипептидных цепей глобина. Угнетение скорости синтеза  $\alpha$ -цепи приводит к развитию  $\alpha$ -талассемии, угнетение синтеза  $\beta$ -цепи лежит в основе заболевания  $\beta$ -талассемии. Характеризуется значительным повышением содержания HbF в крови. Полагают, что при этом образование нормального HbA подавлено. Нарушено также образование железосодержащей части гемоглобина (гема).

Различают большую, малую и минимальную талассемию. При гетерозиготном наследовании развиваются малая или минимальная талассемия, при гомозиготном — большая. Для всех форм талассемии характерно наличие в крови мишеневидных эритроцитов, в которых гемоглобин расположен в центре клетки в виде мишени.

Талассемии — это группа заболеваний, при которых имеет место наследственное нарушение синтеза одной из цепей глобина. В результате этого у больных наблюдается выраженная или незначительная гипохромная анемия. Содержание железа сыворотки крови нормальное или повышенное.

Талассемия, при которой нарушается синтез  $\beta$ -цепи глобина, называется  *$\beta$ -талассемией*. Этот вид талассемии встречается чаще других. При  *$\delta$ -талассемии* нарушается синтез  $\alpha$ -цепи. Описаны также случаи  *$\gamma$ -*,  *$\delta$ -* и  *$\beta\delta$ -талассемии*, при которых нарушен синтез одноименных цепей глобина.

В патогенезе клинических проявлений талассемии основное значение придается обнаружению избыточного количества цепей глобина. Так, при  $\beta$ -талассемии в связи с нарушением синтеза  $\beta$ -цепи оказывается большое количество свободных  $\alpha$ -цепей. В том случае, когда эти избыточные цепи не входят в состав фетального гемоглобина и HbA<sub>2</sub>, они нестабильны в растворе и агрегируют. Избыточный синтез  $\alpha$ -цепи является основной причиной неэффективного эритропоэза при  $\beta$ -талассемии.

Сочетание гетерозиготной формы гемоглинопатии S (серповидно-клеточной анемии) с  $\beta$ -талассемией встречается часто, протекает значительно мягче, чем гомозиготная  $\beta$ -талассемия и гомозиготная гемоглинопатия S.

Характеризуется значительным увеличением селезенки, выраженной гипохромией эритроцитов, большой степенью мишеневидности. Тромботические осложнения наблюдаются значительно реже, чем при серповидно-клеточной анемии. Возможно наличие приступов боли в суставах, животе. Наблюдается отставание в физическом развитии. Характерно значительное повышение уровня фетального гемоглобина. При электрофорезе отсутствует гемоглобин A, а гемоглобин S может быть почти единственным гемоглином. При  $\beta$ -талассемии, кроме HbS, HbA<sub>2</sub> и фетального гемоглобина, выявляется HbA. При высоком содержании HbF феномен серповидности выражен нерезко.

#### **АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НОСИТЕЛЬСТВОМ НЕСТАБИЛЬНЫХ АНОМАЛЬНЫХ ГЕМОГЛОБИНОВ**

Под нестабильными гемоглибинами понимают такие аномальные гемоглибины, которые вследствие неустойчивости молекул выпадают в осадок в эритро-

цитах, что ведет к развитию гемолитической анемии у гетерозиготных носителей патологического гена.

В 1952 г. Cathie описал ребенка с врожденной гемолитической анемией, у которого после спленэктомии во всех эритроцитах обнаруживались тельца Гейнца. Лишь спустя 18 лет было установлено, что причиной появления этих телец явилась аномальная фракция гемоглобина. Вначале эту группу болезней называли врожденной гемолитической анемией с тельцами Гейнца. Первым нестабильным гемоглином с установленной структурой был Hb<sub>zurich</sub>, обнаруженный в 1962 г. у двух больных, перенесших острый гемолитический криз после приема сульфаниламидных препаратов.

Исследованиями было установлено, что часть гемоглобина у больных с тельцами Гейнца легко выпадает в осадок при небольшом нагревании. В 1969 г. было предложено новое название для этой группы заболеваний — гемолитические анемии, обусловленные носительством нестабильных гемоглибинов.

Анемии этого вида наследуются по доминантному типу. Нестабильность молекулы гемоглобина обнаруживается в тех случаях, когда замещения аминокислот касаются связи глобина с гемом, связи  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей глобина между собой, а также когда имеет место замещение аминокислот, входящих в спираль гемоглобина, аминокислотой пролином, которая из-за своеобразной структуры не может входить в спираль.

Нестабильность молекулы гемоглобина выявляется также в тех случаях, когда в участке молекулы глобина, к которой примыкает гем, в так называемом гемовом кармане, неполярная аминокислота (глицин, валин, аланин и др.) заменяется полярной (глутаминовой, L-аспарагиновой и др.). В этом случае в гемовый карман проникает молекула воды, нарушающая стабильность молекулы гемоглобина.

Нестабильность гемоглобина может быть также обусловлена делецией одной или нескольких аминокислот или удлинением субъединиц. Это приводит к деформации молекулы гемоглобина и нарушению ее стабильности. В результате этого при некоторых формах гемоглинопатии в эритроцитах появляются множественные тельца-включения, обусловленные выпадением в осадок нестабильного гемоглобина. В других случаях в эритроцитах обнаруживаются единичные тельца Гейнца, представляющие собой либо гемоглобин, лишенный гема, либо преципитат изолированных цепей глобина.

Клинические проявления анемии разнообразны и зависят от локализации аминокислотного замещения.

У некоторых больных содержание гемоглобина нормальное, у других оно снижается до 2,48–3,72 ммоль/л (40–60 г/л). В случае тяжелого течения заболевания или при средней выраженности гемолитической анемии клинические проявления наблюдаются уже в детском возрасте. Степень желтушности, так же как и степень анемии, зависит от характера аминокислотного замещения и бывает различной: у одних больных окраска кожи и склер нормальная, у других отмечается постоянная или периодическая выраженная желтушность. Селезенка у большинства больных увеличена, однако при некоторых формах гемоглинопатий остается нормальной. Возможно

увеличение печени. Данная анемия нередко осложняется желчнокаменной болезнью. Изменения скелета могут быть такими же, как и при микросфероцитозе, при легких формах анемии они отсутствуют.

При носительстве нестабильных гемоглобинов выявляется анемия различной степени выраженности, чаще всего нормохромная, иногда гипохромная, в связи с выпадением части гемоглобина в осадок, особенно в тех случаях, когда гем отщеплен от глобина или когда преципитат состоит из отдельных цепей. Обнаруживаются мишеневидность эритроцитов, анизоцитоз, полихромазия. Содержание ретикулоцитов всегда повышено. Отмечается раздражение красного ростка костного мозга.

*Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов (энзимопенические анемии)*, наблюдаются при нарушении активности ферментов в эритроцитах. Дефицит активности ферментов гликолиза, например, может привести к нарушению синтеза АТФ в эритроцитах, что, в свою очередь, изменяет ионный состав и укорачивает продолжительность жизни эритроцитов.

Клинические проявления при дефиците ферментов гликолиза разнообразны: от бессимптомных форм до тяжелых. У большинства больных отмечаются нетяжелая гемолитическая анемия с постоянным снижением содержания гемоглобина до 90–100 г/л и периодическими гемолитическими кризами, увеличение селезенки, у некоторых больных — печенки. Дефицит активности ферментов может сочетаться с другими наследственными поражениями. Так, дефицит гексокиназы, фосфофруктокиназы сочетается с миастеническим синдромом (патологическая утомляемость), дефицит триозофосфатизомеразы — с поражением нервной системы.

Среди энзимопенических анемий наиболее часто встречается дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наследуется по сцепленному с полом (с X-хромосомой) типу.

Клинические проявления: гемолитические кризы, связанные чаще всего с приемом некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламидных, противомалярийных, ряда противоглистных, нитрофурановых производных, препаратов изоникотиновой кислоты и др.). На 2–3-й день после приема препарата в обычной дозе отмечаются резкое снижение содержания гемоглобина до 30 г/л, черный цвет мочи, в редких случаях развивается острая почечная недостаточность. Вне криза состояние большинства больных полностью компенсировано; у отдельных лиц имеется постоянная гемолитическая анемия. Гемолитические кризы могут быть спровоцированы приемом конских бобов (фавизм), инфекционными болезнями, ацидозом при почечной недостаточности и сахарном диабете.

Диагноз устанавливают на основании анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований, с помощью которых определяют активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Иммунные гемолитические анемии.** Иммунный гемолиз обусловлен выработкой антител к эритроцитарным антигенам с последующим разрушением эритроцитов вследствие фагоцитоза или активации

комплемента. Может быть вызван как аллоантителами, так и аутоантителами.

Различают внесосудистый и внутрисосудистый иммунный гемолиз. Эффекторами внесосудистого иммунного гемолиза являются макрофаги.

Макрофаги несут рецепторы к Fc-фрагменту IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>, поэтому эритроциты, покрытые этими антителами, связываются с макрофагами и разрушаются. Частичный фагоцитоз эритроцитов приводит к появлению микросфероцитов — отличительного признака внесосудистого гемолиза. Поскольку макрофаги несут также рецептор к C3b, эритроциты, покрытые C3b, также подвергаются внесосудистому гемолизу. Наиболее выраженное разрушение эритроцитов наблюдается в том случае, когда на их мембранах одновременно присутствуют и IgG, и C3b. Антитела, вызывающие внесосудистый гемолиз, называют тепловыми, поскольку они наиболее эффективно связываются с эритроцитарными антигенами (обычно Rh) при 37 °С.

Эффекторами внутрисосудистого иммунного гемолиза являются антитела в большинстве случаев IgM. Участки связывания комплемента, расположенные на Fc-фрагментах молекулы IgM, находятся на небольшом расстоянии друг от друга, что облегчает фиксацию компонентов мембраноповреждающего комплекса на поверхности эритроцитов. Формирование мембраноповреждающего комплекса приводит к набуханию и разрушению эритроцитов. Антитела, вызывающие внутрисосудистый гемолиз, называют холодowymi, поскольку они наиболее эффективно связываются с эритроцитарными антигенами при 4 °С. Иногда внутрисосудистый гемолиз вызывают IgG.

Все аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) независимо от клеточной направленности антител подразделяют на идиопатические и симптоматические. Под симптоматическими формами понимают такие, при которых аутоиммунный гемолиз развивается на фоне других заболеваний и в связи с ними. К заболеваниям, для которых наиболее характерны симптоматические АИГА, относятся системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит, хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз. АИГА рассматривается как идиопатическая, если возникает не как следствие или симптом какой-либо патологии, а как самостоятельное проявление заболевания. АИГА чаще встречаются у женщин, чем у мужчин.

Об аутоиммунном характере гемолитической анемии свидетельствуют лишь те случаи, когда образующиеся антитела направлены против собственных неизмененных антигенов, конкретно — против нормальной антигенной структуры клеток эритропоэза: эритроариоцитов или эритроцитов периферической крови.

Тип антиэритроцитарных антител (полные или неполные агглютинины, гемолизины) в значительной степени определяет характерные клинические особенности разных видов анемий, в связи с чем по серологическому принципу АИГА делят:

- на АИГА с неполными тепловыми агглютинами;
- АИГА с тепловыми гемолизинами;

- АИГА с полными холодовыми агглютинаинами;
- АИГА с двухфазными гемолизинами.

*АИГА с неполными тепловыми агглютинаинами.* Тепловые антитела почти всегда относятся к классу IgG, иногда — к классу IgA и совсем редко — к классу IgM. Существует два механизма гемолиза эритроцитов IgG-антителами: иммунная адгезия эритроцитов к макрофагам, опосредованная как самими антителами, так и компонентами комплемента, адсорбированными на мембране эритроцита (основной механизм), и активация комплемента, завершающая повреждение мембраны эритроцита. АИГА с тепловыми антителами может развиваться в любом возрасте, но чаще наблюдается у взрослых, особенно у женщин. У 25% больных эта анемия является симптоматической на фоне гемобластозов, системных заболеваний соединительной ткани [особенно системной красной волчанки (СКВ)].

*Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами* встречается значительно реже. У этих больных наряду с анемическими имеются жалобы на боль в поясничной области, темный цвет мочи; бывает абдоминальная боль, обусловленная внутрисосудистым гемолизом. Проба Кумбса чаще отрицательная.

*АИГА с полными холодовыми агглютинаинами.* Холодовые агглютинаины — это чаще IgM, реже смесь иммуноглобулинов разных классов, которые вызывают максимальную агглютинацию эритроцитов при 4 °С. Холодовые агглютинаины в низком титре (не более 1:64) могут обнаруживаться у здоровых людей, они чаще поликлональные. Характерная особенность заболевания — плохая переносимость холода, когда и проявляются основные симптомы. В связи с этим второе название данной АИГА — холодовая геагглютининовая болезнь. Встречается как идиопатический, так и симптоматический вариант. Чаще поражаются лица пожилого и старческого возраста (60–80 лет), однако в виде симптоматической формы эта АИГА может встречаться даже в детском и юношеском возрасте, осложняя течение острой микоплазменной пневмонии, системного заболевания соединительной ткани. У пожилых больных холодовая агглютинация обычно сопутствует макроглобулинемии Вальденстрема, хроническому лимфолейкозу, протекающему с секрецией парапротеина IgM. Как правило, отмечаются фоновые заболевания в виде хронического персистирующего гепатита, хронического калькулезного холецистита, холодовой аллергии, хронических воспалительных процессов.

*АИГА с двухфазными гемолизинами.* Исключительно редкое заболевание, описанное в 1904 г. Донатом и Ландштейнером, которые выявили при этой патологии двухфазные гемолизины. Эти своеобразные антитела фиксируются на эритроцитах больного при температуре от 4 до 15 °С (холодовая фаза). Гемолиз осуществляется при температуре 37 °С, когда на образовавшийся комплекс антиген–антитело оседает комплемент, активный именно в этой области температур. Поскольку гемолизу предшествует переохлаждение, второе название заболевания — пароксизмальная холодовая гемоглобинурия.

Двухфазные гемолизины относятся к классу IgG. В первой фазе реакции, когда пробирку с сывороткой больного и смесью донорских эритроцитов помещают

в холодильник, антитела в течение часа фиксируются на поверхности эритроцитов, затем в термостате при 37 °С происходит взаимодействие образовавшегося комплекса антиген–антитело с комплементом и гемолиз.

Для облегчения процесса диагностики предлагают следующие алгоритмы.

#### **Скрининг на гемолитическую анемию**

1. Общий анализ крови с ретикулоцитами и тромбоцитами.
2. Определение уровня билирубина крови (прямого и непрямого).
3. Исследование аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина.
4. Общий анализ мочи.
5. Исследование мочи на уробилин, гемосидерин, желчные пигменты, свободный гемоглобин.
6. Осмотическая резистентность эритроцитов.
7. Реакция Кумбса (прямая и непрямая).
8. Исследование свободного гемоглобина плазмы.
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (с целью выявления спленомегалии, гепатомегалии).

#### **Тесты, уточняющие характер гемолиза**

1. Проба Хема.
2. Сахарозная проба.
3. Аутогемолиз (спонтанный гемолиз при 37 °С).
4. Исследование наличия и титра гемолизинов.
5. Исследование наличия и титра полных холодовых агглютининов.
6. Определение двухфазных гемолизинов.
7. Качественная реакция на фетальный гемоглобин.
8. Определение уровня гаптоглобина.
9. Определение метгемоглобина и метгемоглобинредуктазы.
10. Качественное или количественное определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
11. Определение места преимущественного разрушения эритроцитов.

*Лечение гемолитических анемий.* При всем разнообразии патогенетических механизмов и многообразии нозологических форм задача врача сводится к тому, чтобы прекратить гемолиз. При всем многообразии факторов, влияющих на процесс гемолиза, можно выделить два основных механизма: гемолиз в селезенке (обычно — но не всегда! — внесосудистый, где главное эффекторное звено — макрофаги паренхимы органа) и гемолиз в кровяном русле, индуцированный антителами при участии системы комплемента. Из этого логически вытекают два вопроса, которые обычно задает себе врач-гематолог у постели больного с гемолитической анемией: надо ли ставить вопрос об удалении селезенки и надо ли назначить глюкокортикоиды?

Что касается наследственных мембранопатий, наиболее часто встречается наследственный микросфероцитоз — болезнь Минковского–Шоффара, спленэктомия является основным методом лечения. Различают абсолютные и относительные показания к спленэктомии. К абсолютным относят выраженную анемию, которая может быть осложнена желчнокаменной болезнью и гипербилирубинемией, проявляющейся желтухой. К относительным — кризовое течение

ние заболевания и значительные размеры селезенки с признаками гиперспленизма. Естественно, после спленэктомии микросфероцитоз сохраняется, но разрушение эритроцитов значительно снижается и пациенты зачастую чувствуют себя здоровыми. Целевой возраст выполнения операции 10–25 лет, перед операцией полезна антипневмококковая вакцинация, так как в послеоперационном периоде часты пневмонии. При возможности операция должна быть выполнена лапароскопически.

Ситуация менее определенная у пациентов с гемоглобинопатиями, как качественными (серповидно-клеточная анемия), так и количественными (талассемии), а также с ферментопатиями (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Удаление селезенки здесь не приводит к излечению и показано лишь при больших размерах органа и значительном гиперспленизме. Другая терапия является симптоматической и может включать профилактику тромбозов (гепарины), хелаторную терапию для выведения избытков железа [дефероксамин (десферал\*), деферазирокс], инфузионную и гемокомпонентную терапию, профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибиотики). В качестве единственного излечивающего метода рассматривается пересадка аллогенного костного мозга (периферических стволовых клеток) от донора-родственника. У пациентов с гемоглобинопатиями, как и с мембранопатиями, глюкокортикоиды неэффективны, за исключением редких ситуаций, когда возникают антиэритроцитарные антитела. Это иногда является следствием массивных трансфузий.

Основой терапии аутоиммунных гемолитических анемий являются глюкокортикоиды. Эффективность их при разных формах заболевания может различаться. Принято считать, что формы с тепловыми антителами лечатся преднизолоном более эффективно, чем другие. Начальная доза препарата может составлять 1–1,5 мг/кг ежедневно, предпочтителен прием внутрь. Эффект обычно наблюдается в течение 2–3 нед. Переливание гемокомпонентов (эритроцитарная масса, отмытые эритроциты) возможно по жизненным показаниям. При резистентности к глюкокортикоидам возможно применение ритуксимаба в разовой общей дозе 500 мг. Препарат вводится с интервалом в 1 нед от 2 до 4 раз. При неэффективности глюкокортикоидов возможно также выполнение спленэктомии. В качестве лечения второй и последующих линий возможно применение иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения в дозе 0,5 г/кг в сутки в течение 4–5 дней. Эффект обычно неплохой, но кратковременный. Также описаны попытки применения

циклоспорина А, циклофосфамида (циклофосфана\*) и винкристина в различных дозах.

Гемолитический криз (резко выраженный массивный гемолиз) следует лечить в отделениях интенсивной терапии. Основой лечения являются те же глюкокортикоиды (предпочтителен метилпреднизолон парентерально в дозе 500–1000 мг/сут), массивная инфузионная терапия, при необходимости гемодиализ. Показана установка центрального венозного катетера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. — М.: Бином, 1997. — 560 с.
2. Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. — Т. 3. — 415 с.
3. Новик А.А., Богданов А.Н. Анемия (от А до Я). Руководство для врачей. — СПб., Нева, 2004. — 250 с.
4. Воробьев А.И. Патогенез острой кровопотери // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1999. — № 2. — С. 5–6.
5. Дэнхэм М.Дж., Чанарин И. (ред.). Болезни крови пожилых. — М.: Медицина, 1989. — 480 с.
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 299 с.
7. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии (клиника, диагностика, лечение). — М.: МИА, 2013. — 261 с.
8. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. — М.—СПб.: Binom, Невский диалект, 2000. — 451 с.
9. Ganz T. Hcpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 783–788.
10. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1011–1023.
11. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology / American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer // Blood. — 2010. — Nov. 18. — Vol. 116 (20). — P. 4045–4059.
12. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomized trials // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1532–1542.
13. Glaspy J., Crowford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes // Br. J. Cancer. — 2010. — Vol. 102. — P. 301–315.
14. Tsuboi M., Ezaki K., Tobinai K. et al. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: Results of multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 39. — P. 163–168.
15. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer // Am. Soc. Clin. Oncol. Ed. Book. — 2005. — P. 748–757.