

## АНЕМИИ

**Анемия (малокровие)** — состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина в единице объема крови ниже нормы, часто, но не всегда, одновременно уменьшается общая масса эритроцитов в единице объема крови. Анемия развивается тогда, когда наряду с разрушением или потерей эритроцитов снижается темп их воспроизводства в костном мозге. Существуют две большие классификационные группы анемий, каждая из которых включает в себя две подгруппы: 1) анемии после кровопотери или разрушения эритроцитов (постгеморрагические и гемолитические анемии); 2) анемии при недостаточном воспроизводстве эритроцитов (дисэритропоэтические и гипопластические), а также апластические анемии. Главные клинические проявления анемии связаны со снижением способности крови к переносу кислорода, что приводит к гипоксии тканей. Больные становятся бледными, жалуются на утомляемость, оловокружения, парестезии (спонтанно возникающие чувства онемения, покалывания в конечностях), одышку при физическом напряжении. Возникают изменения ногтей (койлонихия — ложкообразные ногти, признак дефицита железа), жировая дистрофия и липофусциноз печени, миокарда. Жировая дистрофия миокарда может привести к сердечной недостаточности и утяжелить течение ишемической болезни сердца у пациентов с атеросклерозом (анемия усиливает гипоксию миокарда, вызванную стенозом коронарной артерии). Повышение сосудистой проницаемости, обусловленное гипоксией, приводит к отеку, склерозу стромы, диапедезным кровоизлияниям и местному гемосидерозу. Одновременно развиваются компенсаторные процессы: повышается минутный объем сердца (МОС), уменьшается время циркуляции и, соответственно, возрастает уровень перфузии тканей. Если болезнь прогрессирует, сердечная недостаточность с высоким МОС становится угрозой для жизни.

**Анемии при кровопотерях и разрушении эритроцитов.** **Постгеморрагическая анемия** может быть острой и хронической. При острой кровопотере угрозой для жизни становится постгеморрагический шок с развитием шоковой почки и других характерных для шока изменений. В первые часы после кровотечения такая анемия является нормохромной, нормоцитарной. Восстановление объема плазмы после острой кровопотери вызывает временное разжижение крови и снижение гематокрита. Первым признаком регенерации красных кровяных телец после кровоизлияния является ретикулоцитоз, уровень которого указывает на активность гемопоэза. Изредка в пунктатах костного мозга встречаются эритроциты с ядрами — результат активной пролиферации эритробластов в костном мозге. В течение нескольких часов после кровопотери вследствие мобилизации гранулоцитов и тромбоцитов из депо развиваются умеренные нейтрофилия и тромбоцитоз. Хроническая постгеморрагическая анемия возникает при хронической кровопотере и может быть симптомом гинекологических, онкологических

заболеваний и болезней желудочно-кишечного тракта. Она возникает в тех случаях, когда потеря крови превышает регенераторные возможности костного мозга. Характерные признаки анемии: гипохромия, микроцитоз, фокусы регенерации в костном мозге трубчатых костей (красный костный мозг трубчатых костей), наличие очагов внекостномозгового кроветворения, а также изменения, обусловленные хронической гипоксией.

**Гемолитические анемии.** Гемолитические анемии — это многочисленная группа анемий, важным диагностическим признаком которых является укорочение жизни эритроцитов. В норме красные кровяные тельца живут в среднем 120 дней. Классификация гемолитических анемий основана на трех показателях: причине гемолиза (экзоэритроцитарные или эндоэритроцитарные, т.е. связанные с аномалиями самого эритроцита, факторы), внутри- или внесосудистой локализации гемолиза, а также врожденном или приобретенном характере заболевания.

#### **Анемии, обусловленные эндоэритроцитарными факторами**

Наследственные анемии Дефекты плазмолеммы эритроцитов (мембранопатии): наследственный сфероцитоз Ферментные нарушения эритроцитов (ферментопатии): недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (дефект гексозомонофосфатного шунта) недостаточность пируваткиназы Нарушение синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии): нарушения глобиновых цепей (гемоглобиновые варианты) снижение синтеза глобиновых цепей (талассемии) Приобретенные анемии пароксизмальная ночная гемоглобинурия

#### **Анемии, обусловленные экзоэритроцитарными факторами**

Приобретенные анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии: обусловленная тепловыми антителами обусловленная холодowymi антителами анемия при аутоиммунных заболеваниях Изоиммунные гемолитические анемии: гемолитическая болезнь новорожденных трансфузионная гемолитическая реакция лекарственные иммунные гемолитические анемии гемолиз в ответ на воздействие токсинами и химикатами Механическое повреждение эритроцитов: микроангиопатические анемии (синдром фрагментации эритроцитов) Анемии при инфекционных заболеваниях (малярия)

Гиперспленизм Смешанные виды

Общие признаки гемолитических анемий. Гемолитические анемии характеризуются повышенной деструкцией и укороченной продолжительностью жизни эритроцитов, при этом интенсивность разрушения красных кровяных телец превосходит интенсивность эритропоэза. Отсутствие признаков анемии не исключает наличия гемолиза.

При всех видах гемолиза независимо от причины повышается катаболизм гемоглобина и возрастает интенсивность эритропоэза.

У большинства лиц с гемолитическими заболеваниями эритроциты разрушаются с помощью макрофагов в селезенке, печени и костном мозге путем внесосудистого гемолиза. Те эритроциты, которые имеют умеренно выраженные повреждения, фагоцитируются в селезенке, а эритроциты с более тяжелыми повреждениями подвергаются фагоцитозу в макрофагах печени, селезенки и костного мозга. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается выделением гемоглобина в кровь и встречается при тяжелом повреждении плазмолеммы эритроцитов под действием антител, комплемента, токсичных химикатов или механических факторов.

Вслед за фагоцитозом эритроцитов молекула гемоглобина распадается на гем и глобин. Железо гема транспортируется в костный мозг, а остаточные порфириновые кольца разрушаются до билирубина. Пептидные цепи глобина гидролизуются до своих составных частей — аминокислот — и снова вступают в общий метаболический пул. В тех случаях, когда конверсия гемоглобина в билирубин (содержание билирубина  $> 50$  мкмоль/л), превышает способность печени переводить билирубин в форму диглюкуронида (конъюгировать билирубин) и выделять его с желчью, развивается желтуха.

Из-за наличия внутренних водородных связей билирубин не растворим в воде. Неконъюгированный (“непрямой”) билирубин транспортируется в плазме в виде соединения с альбумином и не может проходить через гломерулярную мембрану, этот билирубин не появляется в моче (ахолурическая желтуха). Конъюгированный (“прямой”) билирубин секретируется в желчные каналцы. Далее в толстой кишке образуются стеркобилиногены — продукты дальнейшего превращения билирубина. Стеркобилиногены выделяются с фекалиями, придавая стулу коричневый цвет, некоторое их количество абсорбируется и повторно экскретируется в желчь, часть выделяется с мочой в виде уробилиногена. Почки могут также экскретировать диглюкуронид билирубина, этим объясняется темный цвет мочи при печеночной или подпеченочной желтухе, в то время как при гемолитической желтухе желчь в моче отсутствует. Увеличение концентрации билирубина в желчи предрасполагает к формированию пигментных желчных камней. Чаще всего это происходит при врожденных гемолитических анемиях. Высокий уровень билирубина плазмы при гемолитической болезни новорожденных может обусловить токсическое повреждение головного мозга и билирубиновую энцефалопатию (токсическое повреждение желчными пигментами и кислотами клеток базальных ядер головного мозга).

При гемолитических состояниях в костном мозге может значительно, максимум в 6 раз, увеличиться воспроизводство эритроцитов (компенсаторный эритропоэз). Количество ретикулоцитов всегда повышено. Анемия, как правило, нормоцитарная, может быть небольшой макроцитоз. В костном мозге развивается эритробластическая гиперплазия, иногда с явлениями эритрофагоцитоза (фагоцитоз макрофагами поврежденных эритроцитов). Костномозговая ткань распространяется по каналам длинных трубчатых костей, постепенно каналы и полости (в губчатых костях) расширяются, костные трабекулы атрофируются и исчезают, а кортикальная

кость истончается, кость может деформироваться. Из-за присоединяющейся недостаточности фолиевой кислоты возможны мегалобластические (макроцитарные) изменения эритроцитов. При тяжелом и хроническом вариантах анемии наблюдаются экстрамедуллярный гемопоэз и общий гемосидероз с накоплением гемосидерина в звездчатых эндотелиоцитах (клетках Купфера) печени и макрофагах селезенки, а также спленомегалия.

**Наследственные мембранные дефекты эритроцитов.** Плазмолемма красных кровяных телец состоит из двойного липидного слоя. Мембранные липиды находятся в равновесии с плазменными и могут способствовать к деформации плазмолеммы эритроцитов. Влияет соотношение холестерина и фосфолипидов. Увеличение содержания холестерина в мембране делает клетки менее “податливыми” к изменению формы. Физические свойства плазмолеммы во многом определяются субмембранной белковой сетью, функционирующей в качестве цитоскелета. Подобно другим клеткам, эритроциты регулируют свой объем и содержание воды в цитоплазме с помощью контроля обмена ионов натрия и калия, что, в свою очередь, зависит как от сохранности плазмолеммы, так и от энергетического снабжения в виде АТФ.

Мембранные дефекты могут изменять осмотическую резистентность эритроцитов, которую определяют по выраженности гемолиза в гипотоническом солевом растворе разной концентрации.

Наследственные мембранные дефекты эритроцитов проявляются в двух главных формах: сфероцитозе и овалоцитозе (эллиптоцитозе).

Наследственный сфероцитоз — это хроническое гемолитическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью, встречающиеся повсеместно. Примерно у 25% пациентов заболевание возникает вследствие спонтанной генетической мутации. При сфероцитозе обнаруживается качественный или количественный дефект в молекуле спектрина — одного из белков плазмолеммы эритроцитов. Он приводит к неустойчивости плазмолеммы. Эритроциты вследствие этого приобретают сферическую форму и теряют физиологическую пластичность (способность к деформации). Селезенка играет ведущую роль в разрушении сфероцитов, отмечается выраженная спленомегалия и гиперплазия ее макрофагов.

Красная пульпа селезенки перегружена сфероцитами, которые из-за пониженной пластичности не могут пройти через щели между эндотелиоцитами венозных синусоидов и вернуться в кровеносное русло.

Вскоре после спленэктомии продолжительность жизни эритроцитов снова становится нормальной, хотя сфероциты по-прежнему определяются в крови. Болезнь характеризуется наличием неустойчивой ахолурической желтухи, отмечаемой с раннего детства. Анемия может быть незначительной, но при этом встречаются тяжелые анемические обострения — гемолитические кризы (криз — внезапно возникающее, относительно кратковременное состояние, характеризующееся появлением новых или усилением имеющихся симптомов болезни), которые могут спровоцировать инфекционные заболевания или беременность. Постоянно встречается спленомегалия, масса селезенки может

превышать 500 г. У большинства больных формируются пигментные желчные камни, иногда возникают трофические язвы нижних конечностей. Диагноз ставят на основании наличия в периферической крови сфероцитов и повышения осмотической устойчивости эритроцитов.

**Н а с л е д с т в е н н ы й о в а л о ц и т о з .** Для этого заболевания характерно появление в периферической крови эллипсовидных или вытянутых эритроцитов, по-видимому, вследствие повреждения спектрина. Известны два варианта заболевания, оба с аутосомно-доминантным типом наследования. При одном из них аномальный ген связан с генами Rh-группы (Rh-резус) крови (Rh-фактор, изоантиген системы Rh — система из 5 изоантигенов эритроцитов, обуславливающих иммунохимические различия). Овалоцитоз встречается чаще, чем наследственный сфероцитоз, и имеет более благоприятное течение, анемия возникает редко, спленэктомия уменьшает гемолиз.

**Наследственные ферментные дефекты эритроцитов.** Жизнь нормальных эритроцитов зависит от главного источника энергии — глюкозы. После проникновения в клетку она превращается в лактат либо путем анаэробного гликолиза (90%), либо через гексозомонофосфатный шунт (10%).

Различают две важнейшие формы наследственных ферментных повреждений эритроцитов: недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и недостаточность пируваткиназы.

**Н е д о с т а т о ч н о с т ь г л ю к о з о - 6 - ф о с ф а т д е г и д р о г е н а з ы** — это одно из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний, им поражены около 40% людей, имеющих предков, которые жили в регионах Средиземного моря, Юго-Восточной Азии и Африки. Эта аномалия, сцепленная с X-хромосомой, проявляется у мужчин и у гомозиготных женщин. Главным проявлением заболевания служит снижение продукции НАДФ и восстановленного глутатиона. Гемоглобин свободно окисляется до метгемоглобина, который затем формирует преципитаты в виде телец Гейнца. Характерны анемия, желтуха и ретикулоцитоз. Самое частое клиническое проявление — острый гемолитический приступ в ответ на “оксидантный стресс” (например, на острую инфекцию, лекарственную терапию или диабетический кетоацидоз). Ятрогенными факторами, действующими в качестве оксидантов, могут быть противомаларийные препараты, сульфаниламиды, фурадонин, аспирин и витамин К. У жителей некоторых регионов, особенно Средиземноморья, гемолиз может развиваться после употребления в пищу бобов Fava (отсюда фавизм — вид анемии, аналогичной примахиновой анемии, возникающей при противомаларийной терапии примахином).

Диагноз недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ставят на основании наличия в мазке крови сморщенных и фрагментированных эритроцитов, часть из которых содержит тельца Гейнца, и эритроцитов с небольшими краевыми дефектами, возможно возникающими при разрушении телец Гейнца в селезенке.

Недостаточность пируваткиназы — наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается гораздо реже, чем недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Гемолиз наблюдается лишь у гомозигот. Анемия может быть умеренно выраженной или даже тяжелой, но сопровождается довольно слабой симптоматикой, незначительной желтухой и высоким содержанием ретикулоцитов в периферической крови.

**Гемоглинопатии.** Гемоглинопатии развиваются в результате нарушения синтеза глобиновых цепей, группы гема остаются нормальными. Встречаются два главных варианта гемоглинопатий.

Первый вариант — гемоглиновые варианты, или гемоглинопатии, при которых мутации генов приводят к продукции аномальных глобиновых цепей. Второй вариант — синдромы талассемии, когда сложные генетические дефекты приводят к утрате или снижению синтеза глобиновых цепей. Гемоглинопатии сопровождаются снижением эритропоэза и продолжительности жизни эритроцитов.

Таким образом, анемия имеет частично дисэритропоэтическую и частично гемолитическую природу. Гемоглиновые варианты у 90% больных являются следствием замены одного аминокислотного остатка в молекуле гемоглобина. К настоящему времени открыто более 300 таких вариантов, но клинической симптоматикой сопровождаются случаи, при которых формируются гемоглины S, C, D и E. Варианты гемоглобина, образующиеся вследствие замены наружных (полярных) аминокислотных остатков, приводят к клинически явному заболеванию лишь у гомозигот. Самым частым и важным вариантом таких гемоглинопатий является серповидно-клеточная анемия. При замене внутренних (неполярных) аминокислотных остатков заболевание развивается у гетерозигот, так как гомозиготы нежизнеспособны. **Серповидно-клеточная анемия.** При этом заболевании образуется HbS ( $\alpha_2\beta_2$  bval), который отличается от HbA заменой остатка валина на остаток глутаминовой кислоты в 6-й позиции аминокислотной последовательности  $\beta$ -цепи. Гомозиготы (HbSS), у которых весь гемоглибин представляет собой HbS, всегда имеют признаки серповидно-клеточной анемии. В детском возрасте она может приводить к смерти. Гетерозиготы (HbAS) имеют примерно 40—50% HbS, и, как правило, заболевание протекает бессимптомно до наступления тяжелого аноксического (гипоксического) состояния. Такая разновидность болезни получила название серповидноклеточной аномалии эритроцитов. Для нее характерно географическое связано с распространением малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum*. Носители гена серповидноклеточной аномалии от малярии защищены.

Серповидная форма эритроцитов — результат полимеризации деоксигенированных молекул HbS, которые в таком состоянии складываются особым линейным способом. Серповидная трансформация красных кровяных телец выявляется *in vitro* при добавлении к крови восстанавливающего (отнимающего кислород) вещества.

Симптоматика появляется у гомозигот уже в 6-месячном возрасте. Развиваются хроническая гемолитическая анемия и рецидивирующие, болезненные кризы, связанные с окклюзией мелких сосудов серповидными эритроцитами. Окклюзия приводит к ишемии тканей и инфарктам. Чаще других органов и тканей поражаются печень, селезенка, кости, легкие, головной мозг и сетчатка глаз. Иногда появляются язвы на нижних конечностях, а у мужчин — приапизм (длительная болезненная эрекция полового члена). Наступление таких кризов может быть спровоцировано инфекциями, простудой, физической нагрузкой, обезвоживанием и беременностью. Несмотря на развитие спленомегалии в раннем детском возрасте, позднее повторяющиеся кризы с инфарктами селезенки приводят к атрофии этого органа и ауто脾эктомии, т.е. выключению функции селезенки. Такие лица подвержены тяжелым бактериальным инфекциям, особенно респираторным, у них могут развиваться септицемия, менингит и остеомиелит. Тяжелая инфекция способна приводить и к гипоплазии костного мозга (апластический криз).

Комбинация HbS с другими вариантами гемоглобина встречается не так редко. Самый частый тип HbS/C клинически сходен с HbSS, но менее тяжелый. Фетальный гемоглобин (HbF) снижает риск серповидной трансформации, поэтому заболевание не развивается до наступления 6-месячного возраста. У лиц с постоянно повышенным содержанием HbF серповидно-клеточная анемия имеет доброкачественную форму.

Варианты с заменой внутренних аминокислот представлены тремя группами заболеваний. Самую большую группу составляют варианты анемий с нестабильным гемоглобином. При замене аминокислотных остатков повреждается место прикрепления гема и возникает несфероцитарная гемолитическая анемия, которой могут болеть даже гетерозиготы. Поскольку нестабильный гемоглобин легко денатурируется, в эритроцитах появляются тельца Гейнца. Вторая группа, HbM-варианты, представлена врожденной метгемоглобинемией. Она характеризуется цианозом тканей вследствие неспособности метгемоглобина связываться с кислородом. Третья группа — гемоглобины с измененными свойствами.

В большинстве случаев эти гемоглобины прочно связывают кислород, что приводит к последующей гипоксии тканей и эритроцитозу, но иногда эта связь слабая, и имеется лишь цианоз.

Синдромы талассемии — наследственные менделевские нарушения. В их основе лежит снижение синтеза нормальных глобиновых цепей, чаще  $\alpha$  $\alpha$  или  $\beta$ -цепей. Гены, контролирующие развитие талассемии, имеются у представителей всех рас.  $\alpha$ -талассемии распространены преимущественно в регионах Дальнего Востока и Африки, а  $\beta$ -талассемии — в странах Средиземноморья. Талассемии наследуются как аутосомно-кодминантные заболевания, и каждая из них может возникнуть как у гомо-, так и у гетерозигот. Поскольку снижен синтез только одной глобиновой цепи, остальные цепи обнаруживаются в относительном избытке, тем не менее в эритроцитах создается недостаточная концентрация гемоглобина, они

становятся гипохромными и микроцитарными. Избыток глобиновых цепей может способствовать гемолизу. Диагностика  $\alpha$ -талассемии основана на обнаружении уменьшенного соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей.  $\alpha$ -талассемии классифицируются как большая, малая и промежуточная. Отмечаются тяжелая анемия и зависимость от переливаний крови. Заболевание часто диагностируется в течение нескольких недель после рождения. Из-за массивного гемолиза эритроцитов и экстрамедуллярного гемопоэза развивается спленомегалия. В мазках крови обнаруживают ретикулоцитоз, эритроциты, содержащие ядра, и мишеневидные эритроциты. Многие больные погибают в младенческом или детском возрасте. У лиц, живущих более продолжительное время, возникают тяжелый гемосидероз и сердечная недостаточность, в конце концов приводящая к смерти. Долго существующая гиперплазия костного мозга сопровождается утолщением костей свода черепа, формированием монголоидных черт лица (из-за перестройки структур лобной кости и верхней челюсти). При тяжелой степени анемии болезнь обозначают как большую талассемию, а при умеренной степени — как промежуточную талассемию. Малая талассемия обычно встречается у взрослых людей и проявляется в виде гипохромной микроцитарной анемии. Первоначально диагноз основывают на наличии анемии, гипохромии, микроцитоза, мишеневидных эритроцитов и нарушенного соотношения HbH и HbA<sub>2</sub>. Подтверждением диагноза служат результаты измерения соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей (в норме оно равно 1:1). Распознавание болезни возможно и в пренатальном периоде с помощью анализа глобиновых цепей в фетальной крови, взятой во II триместре беременности, или с помощью биопсии ворсин хориона в I триместре. При биопсии получают, как правило, 100 мкг чистой фетальной ДНК, что достаточно для детального изучения генных изменений.

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.** Заболевание характеризуется появлением соматической мутации плюрипотентной стволовой клетки. У потомков аномальной стволовой клетки (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) определяется дефицит одного из семейств протеинов, связанных с клеточной мембраной. Симптомы заболевания — хронический гемолиз, легкие тромбоцитопения и лейкопения, рецидивирующий тромбоз вен (особенно в портальной и мозговой венозных сетях), а также повышенная подверженность инфекциям. Диагностика основана на наличии повышенной чувствительности эритроцитов к лизису, опосредованному комплементом. Небольшое снижение рН плазмы во время ночного сна сопровождается активацией гемолиза и вызывает ночную гемоглобинурию. В почках накапливаются гранулы гемосидерина, которые можно обнаружить в моче. Поскольку с мочой выводится много железа, у таких больных часто отмечается недостаточность железа.

**Аутоиммунные гемолитические анемии.** В основе приобретенной гемолитической анемии лежит продукция аутоантител, способных связываться с эритроцитами и повреждать их. Аутоиммунные гемолитические анемии делят на два типа — по температурному режиму, при котором те или



иные аутоантитела активны. Как отдельный вариант можно также рассматривать анемию при аутоиммунных заболеваниях.

**Анемия, вызванная тепловыми антителами.** Особенность анемии, вызванной тепловыми антителами, в том, что при 37°C IgG-антитела связываются с эритроцитами. В некоторых случаях антитела обладают Рантигенной специфичностью и, подобно Rh-изоантителам, являются неполными, т.е. не вызывают агглютинацию эритроцитов в растворе солей. Эритроциты становятся микросфероцитарными и преждевременно путем внесосудистого гемолиза разрушаются в селезенке, печени и костном мозге. Такой тип хронической гемолитической анемии встречается в любом возрасте, у лиц обоих полов, чаще у женщин старше 40 лет. В 50% случаев анемия идиопатическая, в остальных — как осложнение аутоиммунных нарушений (например, системной красной волчанки или ревматоидного артрита). Этот тип анемии может возникать у больных лейкоемиями или лимфомами, у детей, перенесших инфекции, и т.д. При хронической форме отмечаются перемежающаяся гемолитическая анемия и спленомегалия, микросфероцитоз и повышенная осмотическая резистентность эритроцитов. С помощью прямого антиглобулинового теста с анти-IgG (реакция Кумбса) можно обнаружить антитела, связанные с эритроцитами. Анемия, ассоциированная с холодным агглютинином. Эту форму иммунной гемолитической анемии вызывают IgM антитела, которые связываются с эритроцитами при низких температурах (0—4°C). Такие антитела называют холодными агглютинидами, так как они вызывают агглютинацию эритроцитов. Этот вариант анемии встречается и в виде хронической идиопатической формы, и как осложнение лимфом или болезней соединительной ткани, может “последовать” за инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* или вирусом Эпштейна—Барр. Агглютинация эритроцитов происходит в тех частях тела, которые охлаждаются ниже 30°C, характерным признаком является цианоз. При всех формах болезни в мазках периферической крови наблюдается агглютинация эритроцитов.

**Анемия, ассоциированная с холодным гемолизинном** (пароксизмальная холодная гемоглобинурия). Холодовыми гемолизинами являются IgG антитела, направленные против антигенов крови группы Р, при низких температурах они присоединяются к эритроцитам и связывают комплемент. При повышении температуры гемолиз запускается в связи с активацией литического каскада, опосредованного комплементом. Этот вид анемии описан при сифилисе, как следствие некоторых детских и вирусных инфекций и т.д.

**Изоиммунные гемолитические анемии.** Гемолитическая болезнь новорожденных (фетальный эритроблостоз) будет рассмотрена в лекции, посвященной патологии новорожденных. Лекарственный иммунный гемолиз. Заболевание реализуется через продукцию антител к лекарствам или эритроцитам, его вызывают различные препараты (пенициллин, хинидин, фенацетин, дигоксин, метилдофа, сульфаниламиды и т.д.).

Анемии, вызванные гемолитическими токсинами и веществами. Патогенные бактерии (*Clostridium welchii* и *Streptococcus pyogenes*), выделяющие гемолитические токсины, например фосфолипазы, могут вызвать тяжелый острый внутрисосудистый гемолиз. Из гемолитических химикатов следует назвать фенилгидразин, соединения свинца, мышьяка и меди, сапонины (природные пенообразующие гликозиды) и хлорат калия. При хронической свинцовой интоксикации отмечаются микроцитоз, пятнистая базофилия и гипохромия. Дефицита железа не возникает, время жизни таких эритроцитов укорочено.

**Анемии при механическом повреждении эритроцитов.** Синдромы фрагментации эритроцитов появляются при маршевой гемоглобинурии, микроангиопатической гемолитической анемии, а также у больных с пересаженными клапанами сердца или тяжелыми ожогами. Маршевая гемоглобинурия — острое пароксизмальное (проявляющееся в виде внезапных приступов) заболевание, развивающееся после долгих пеших переходов или продолжительного бега по твердой поверхности. Полагают, что оно возникает из-за механического повреждения красных кровяных телец в сосудах мягких тканей обеих стоп. Микроангиопатическая гемолитическая анемия характеризуется фрагментацией эритроцитов и тромбоцитопенией, наблюдается при тяжелом токсикозе у беременных, злокачественной гипертензии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, т.е. геморрагическом синдроме с тромбоцитопенией и гемолитической анемией, гемолитико-уремическом синдроме у детей, метастазирующем слизеобразующем раке и септическом шоке. В мелких сосудах происходит распространенное выпадение фибрина вследствие либо повреждения сосудов (микроангиопатии), либо диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

**Гемолитические нарушения при инвазии паразитов в эритроциты.**

Эти анемии встречаются при малярии и бартоонеллезе (лихорадке Ороя, перуанской бородавке, т.е. болезни, вызываемой *Bartonella bacilliformis*, эндемичной для Перу и других стран Южной Америки). У больных малярией гемолиз может быть внутри- и внесосудистым. При малярийной гемоглобинурии с лихорадкой, которая у европейцев встречается лишь при заболевании, вызванном *Plasmodium falciparum*, имеется тяжелый, нередко смертельный, внутрисосудистый гемолиз.

**Гиперспленизм (гиперспленический синдром).** Анемия при гиперспленическом синдроме связана с повышенным разрушением эритроцитов, депонирующихся в селезенке. Синдром выражается в сочетании увеличения селезенки с уменьшением количества одного или нескольких видов форменных элементов крови, а также нормальным или гиперплазированным костным мозгом, после спленэктомии эти признаки исчезают. Спленомегалия не обязательно сопровождается гиперспленизмом.

**Дисэритропоэтические анемии.** Количество клеток в костном мозге при дисэритропоэтических анемиях нормальное или повышенное, но продукция

эритроцитов снижена. Такое уменьшение связано с нарушенным или недостаточным эритропоэзом, поэтому и развивается анемия.

Классификация и причины дисэритропоэтических анемий следующие.

1. Нарушение пролиферации и дифференцировки стволовых клеток: апластическая анемия, аплазия эритробластического ростка, анемия при почечной недостаточности, анемия при эндокринных нарушениях.

2. Нарушение пролиферации и дифференцировки эритробластов.

А. Нарушение синтеза ДНК: недостаточность или нарушение абсорбции витамина В12 и фолиевой кислоты (мегалобластные анемии).

Б. Нарушение синтеза гемоглобина:

нарушение синтеза гема (недостаточность железа)

нарушение синтеза глобина (талассемии)

В. Неизвестные или смешанные механизмы — анемии вследствие нарушения метаболизма железа (анемии сидеробластные, при хронических заболеваниях, при миелофтизе).

**Мегалобластные анемии** характеризуются нарушениями гемопоэза, проявляющимися в появлении в ходе дифференцировки миелоидного ростка (гранулоцитов, тромбоцитов и эритроцитов) мегалобластов (эритроциты с увеличенным средним объемом, содержащие ядро). Самыми частыми причинами мегалобластной анемии являются недостаточность либо витамина В12, либо фолиевой кислоты. Реже это заболевание развивается вследствие цитотоксического воздействия лекарственных средств, ингибирующих синтез ДНК (цитарабина, гидроксимочевины, меркаптопурина, метотрексата и других противоопухолевых средств). Повышение среднего объема эритроцитов может быть проявлением не только мегалобластной, но и макроцитарной анемии. Макроциты могут появляться при тяжелых постгеморрагических, постгемолитических и апластических анемиях, а также заболеваниях, сопровождающихся экстрамедуллярным гемопоэзом с большим количеством ретикулоцитов (алкоголизме, хроническом гепатите, микседеме). Физиологическое воздействие витамина В12 и фолиевой кислоты. Витамин В12 и фолиевая кислота действуют как коферменты и необходимы для нормального функционирования и деления клеток. Фолиевая кислота участвует в переносе отдельных единиц углерода во время синтеза метионина, ДНК и РНК, а также при распаде гомоцистина (деметилизованного продукта метионина). Витамин В12 (гидроксикобаламин, цианокобаламин) содержит два главных компонента: порфириноподобное корриновое кольцо и нуклеотидную группу, состоящую из основания и фосфорилированной рибозы. Он необходим для внутриклеточного превращения транспортной формы фолиевой кислоты, 5-метилтетрагидрофолата, в активный полиглутамат. Недостаточность витамина В12 приводит к мегалобластному гемопоэзу за счет снижения синтеза ДНК. Дефицит витамина В12 приводит также к демиелинизации периферических нервов и спинного мозга, что вызывает соответствующую неврологическую симптоматику, и даже психические расстройства. Картина крови при недостаточности и витамина В12, и фолиевой кислоты характеризуется уменьшением количества

эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, т.е. панцитопенией. У эритроцитов повышается средний объем клетки, наблюдаются анизоцитоз, макроцитоз, пойкилоцитоз. В наиболее развитых стадиях в эритроцитах появляются ядра и тельца Хауэлла—Джоули. Количество ретикулоцитов уменьшается. Отмечаются нейтропения и появление крупных нейтрофилов (макрополицитов) с гиперсегментированными ядрами, содержащими по 6 долей и более. Тромбоцитов тоже становится меньше, причем в ряде случаев тяжелая тромбоцитопения завершается пурпурой (геморрагическим синдромом). Картина костного мозга характерна. Костный мозг трубчатых костей становится красным, приобретает вид “малинового желе”. Все элементы гемопоэза в какой-то степени повреждены, наблюдаются эритроидная гиперплазия, мегалобластные изменения, сохранение ядер в дифференцирующихся клетках, полиплоидия и фрагментация ядер. Синтез гемоглобина в развивающихся эритроблестах нарушается меньше. Появляются гигантские метамиелоциты, эритрофагия (фагоцитоз и разрушение аномальных эритробластов макрофагами) и гемосидероз. Неврологические изменения обнаруживаются только при недостаточности витамина В12 и могут развиваться еще до того, как диагностируется анемия. Наиболее характерно подострое комбинированное поражение в виде перемежающейся демиелинизации длинных пирамидных путей и задних рогов среднегрудного отдела спинного мозга. Очаговая демиелинизация встречается и в крупных периферических нервах, и в полушариях головного мозга. Среди поражений других тканей при недостаточности витамина В12 следует назвать атрофический глоссит (уменьшение и даже исчезновение сосочков слизистой оболочки языка, иногда сопровождающееся снижением размеров языка) и изъязвления слизистой оболочки полости рта, хронический атрофический гастрит, атрофию ворсин тонкой кишки и бесплодие, обусловленное нарушением созревания зародышевых клеток у лиц обоих полов. Часто отмечается небольшое увеличение селезенки, связанное с интенсивным разрушением эритроцитов или экстрамедуллярным мегалобластным гемопоэзом.

Единственный источник витамина В12 — пища животного происхождения (мясо, рыба, яйца, молочные продукты). Минимальная суточная потребность человека в витамине равна 1 мкг. В норме запасов витамина в печени хватает на 3—5 лет, последствия недостаточного поступления витамина с пищей проявляются лишь через несколько лет. Наиболее важная причина недостаточности витамина В12 — дефицит внутреннего фактора (ВФ), с которым витамин в процессе абсорбции образует комплекс (см. ниже). Витамин В12 всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки, соответственно нарушение всасывания витамина наблюдается при болезнях, связанных с поражением этого отдела кишечника (болезнь Крона, резекция подвздошной кишки, тропическое спру, лимфома кишечника). Большая потеря витамина В12 встречается при стазе содержимого тонкой кишки, чрезмерном развитии кишечной микрофлоры (микробы используют витамин в своей жизнедеятельности) в слепой петле подвздошной кишки и

дивертикулах, глистной инвазии широким лентецом (*Diphyllobothrium latum*). Снижение рН в просвете кишки при хроническом панкреатите, многие лекарственные средства (например, бигуаниды — антидиабетические препараты — производные гуанидина) тоже могут ограничивать всасывание витамина. Уровень витамина В12 снижается при беременности. Дефицит витамина В12 верифицируется на основании снижения его содержания в сыворотке крови, что определяют с помощью радиоиммунного анализа. В норме этот показатель широко варьирует (от 100 до 1200 мкг/л). Пернициозная анемия (*pernicious* — характеризующаяся тяжелым злокачественным течением) развивается при хроническом атрофическом аутоиммунном гастрите (гастрите типа А), а также после гастрэктомии. Классическая пернициозная анемия распространена среди коренных жителей Северной Европы, но может встречаться и у представителей всех рас, чаще болеют пожилые люди. Отмечена тенденция к семейному распространению заболевания. Решающую роль в развитии болезни играет недостаточность внутреннего фактора, вырабатываемого наряду с хлористоводородной (соляной) кислотой париетальными клетками в фундальном отделе желудка. Первоначально в кислом содержимом желудка витамин В12 высвобождается под действием пепсина, а затем он связывается с кобалофилинами (белками слюны), и лишь небольшое его количество связывается непосредственно с ВФ. Кобалофилины называют еще быстрыми связывающими белками (R-белками, от *rapid* — быстрый). Комплексы R—В12 поступают в двенадцатиперстную кишку, где они расщепляются панкреатическими протеазами, и вновь освобожденный витамин В12 связывается теперь с ВФ. Далее комплекс В12—ВФ попадает в подвздошную кишку и прикрепляется к ВФ-специфичным рецепторам эпителиоцитов, а затем уже один витамин проходит через плазмолемму этих клеток. В дальнейшем витамин В12 извлекается из кишечных эпителиоцитов плазменным белком транскобаламином II, доставляющим его в печень и другие органы. К снижению синтеза внутреннего фактора приводит аутоиммунная реакция против него или париетальных клеток, сопровождающаяся атрофией слизистой оболочки желудка. Наличие аутоиммунного процесса доказывает ряд фактов. Во-первых, в сыворотке крови и желудочном соке больных обнаружены три типа антител: у 90% больных — париетальные каналикулярные антитела, реагирующие с микроворсинками каналикулярной системы париетальных клеток, у 60 % пациентов — блокирующие антитела (блокируют образование комплекса В12 — ВФ), у 50% больных — связывающие антитела, реагирующие с комплексом В12 — ВФ и препятствующие его присоединению к эпителию подвздошной кишки. Во-вторых, лица, страдающие пернициозной анемией, а также их родственники часто заболевают аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Аддисона и сахарным диабетом 1-го типа. В-третьих, частота определения в сыворотке антител к внутреннему фактору у пациентов возрастает при наличии других аутоиммунных заболеваний. Пищевыми источниками фолиевой кислоты являются зеленые овощные, а также зерновые продукты, мясо, рыба и яйца. В среднем в суточной диете жителя

западноевропейских стран содержится 650 мкг фолиевой кислоты, однако до 90% ее разрушается при термической обработке пищи. Минимальная суточная потребность в этом элементе составляет 50 мкг, его запасов в печени хватает на 80—100 дней. Всасывание фолиевой кислоты происходит в тощей кишке. Сывороточный уровень фолата измеряют с помощью радиоиммунного анализа. В норме этот показатель варьирует от 3 до 15 мкг/л. Уровень фолата в эритроцитах отражает его запас в организме. Содержание фолата в эритроцитарной массе здорового взрослого человека колеблется в пределах 160-640 мкг/л. Неадекватное поступление фолиевой кислоты с пищей встречается при хроническом алкоголизме, у пожилых лиц и недоношенных младенцев, вскармливаемых молоком. Нарушением всасывания фолиевой кислоты сопровождаются глютеновая энтеропатия [глютеночувствительная целиакия, глютеновая болезнь — диспепсия, возникающая при воздействии на кишечник продуктов неполного расщепления глютена (белка злаковых культур), обусловленного отсутствием соответствующих ферментов] и тропическое спру, а также гастрэктомия, тяжелая форма болезни Крона, диффузная лимфома тонкой кишки и некоторые виды лекарственной терапии. Редкой причиной недостаточности фолиевой кислоты является наследственное нарушение транспорта фолата в слизистой оболочке кишки. Повышенная потребность в фолиевой кислоте развивается при беременности, болезнях с повышенной гемопоэтической активностью (например, хронических гемолитических состояниях) и запущенных злокачественных опухолях, когда для интенсивного синтеза ДНК требуются дополнительные количества фолиевой кислоты. Многочисленные лекарственные средства действуют как антагонисты фолиевой кислоты. Одни препараты тормозят формирование дегидрофолатредуктазы [метотрексат (противоопухолевое средство), триметоприм (противомикробный сульфаниламидный препарат), хлоридин (pyrimethamine, противомаларийное лекарство), триамтерен (triampterine, калий-сберегающий диуретик)], другие препятствуют всасыванию и внутриклеточному метаболизму фолата (салазосульфамиридин, или сульфасалазин, — сульфаниламидный препарат), третьи действуют по пока еще неизвестным механизмам [алкоголь, циклосерин (противотуберкулезный препарат), оральные контрацептивы].

**Железодефицитная анемия.** Поскольку в организме человека нет какого-либо механизма, регулирующего выделение железа, содержание последнего контролируется только с помощью интенсивности его всасывания в кишечнике. Около 70% из тех 3—4 г железа, которые имеются в организме, содержится в геме гемоглобина; 5% железа — в миоглобине. Небольшое его количество включено в клеточные цитохромы, каталазу, пероксидазу, ксантиноксидазу и рибонуклеотидредуктазу. Остальное железо (0,3—1,4 г) сохраняется в макрофагах селезенки, костного мозга и печени, а также в клетках разных органов, в частности в гепатоцитах. Уровень железа в плазме крови в норме колеблется от 13 до 32 мкмоль/л; 95% этого количества находится в форме трансферрина. Трансферрин обладает двумя связывающими сайтами для железа, в норме около 30% этого белка насыщает

плазму. Трансферрин переносит железо между слизистой оболочкой кишечника, предшественниками эритроцитов в костном мозге и гепатоцитами. Макрофаги не имеют рецепторов к трансферрину и поглощают железо вместе с обломками состарившихся эритроцитов. Уровень плазменного железа оценивают на основании содержания ферритина в сыворотке крови. Железо сохраняется в двух формах: в виде ферритина, состоящего из мицелл (частиц дисперсной фазы золя, окруженных слоем молекул или ионов дисперсионной среды) окиси железа и фосфата, заключенных в белковые молекулы (ферритин растворим в воде и содержится в цитозоле), и в виде гемосидерина, содержащегося в лизосомах, в которых расщепляется белок ферритина (гемосидерин нерастворим и обнаруживается в форме золотисто-буроватых внутриклеточных гранул, дающих положительную реакцию на берлинскую лазурь по Перлсу). При различных заболеваниях, характеризующихся отрицательным балансом железа, последнее переводится из внутриклеточного ферритина и гемосидерина макрофагов и гепатоцитов в форму плазменного ферритина, и анемия не развивается до тех пор, пока не истощатся запасы железа. Всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Пищевое железо состоит, во-первых, из железа гема, всасывающегося в виде металлопорфирина (20% от содержащегося в пище). Во-вторых, в пище имеется и негеминовое железо, которое всасывается в виде солей двух- и трехвалентного железа в 1—2% от содержащегося в пище. Всасыванию негеминового железа способствует кислое значение рН. Точный механизм поглощения железа гема эпителием кишки неизвестен. Механизм абсорбции железа не гема сложен, его транспорт требует участия как минимум одного рецептора, расположенного на мембране энтероцита, и двух белков — транспортного ферропортина и гефастина (hephaestin), чья роль неизвестна. В виде ферритина железо сохраняется в энтероцитах, при слущивании эпителия это железо утрачивается. Количество всасываемого железа находится в обратной связи с запасами железа в организме. При необходимости каемчатые энтероциты кишки способны восполнять запасы плазменного трансферрина. Потеря железа происходит ежедневно. У детей и взрослых мужчин каждые сутки пассивно выводится из организма менее 1 мг железа, и эти потери восполняются из пищевых продуктов. У женщин среднесуточная потеря железа значительно возрастает при менструальных кровотечениях, достигая 1,6 мг. Кроме того, во II и III триместрах беременности для нужд развивающегося плода требуется до 3 мг железа в сутки. Это железо поступает из организма матери. У женщин репродуктивного возраста, таким образом, баланс железа может быть неустойчивым, у них чаще всего развивается железодефицитная анемия. Отрицательный баланс железа появляется в результате избыточной потери и (или) недостаточного уровня поступления или усвоения. Дисбаланс первоначально компенсируется с помощью мобилизации запасов железа в организме и интенсификации всасывания, однако запасы быстро истощаются, и в крови появляются изменения, характерные для недостатка железа. Основная причина железодефицитной

анемии — хроническая кровопотеря. Если больной ежедневно лишается 10—15 мл крови, содержащих 5—7 мг железа, то это эквивалентно максимальному суточному количеству железа, абсорбируемого при нормальном питании. Тяжелые менструальные кровотечения и скрытые кровоизлияния (особенно из пептических язв или изъязвленных опухолей) часто сопровождаются железодефицитной анемией. Инвазия анкилостомами (*Ancylostoma duodenale* — вид гельминта) вызывает значительные желудочно-кишечные кровотечения и, возможно, является наиболее важной причиной железодефицитной анемии в развивающихся странах. Дефицит железа может быть также обусловлен мальабсорбцией (нарушением всасывания в тонкой кишке) при глютеновой энтеропатии, ахлоргидрии, а также после гастрэктомии. В развивающихся странах, при строгой вегетарианской диете и голодании имеет значение и недостаточное поступление железа с пищей. Изменения в периферической крови и костном мозге характерны. В пунктате костного мозга нет никакого материала (железа), который давал бы реакцию на берлинскую лазурь. Выявляется эритроидная гиперплазия, эритроциты становятся гипохромными и микроцитарными. Появляется пойкилоцитоз, и при тяжелом дефиците встречаются кольцевидно окрашенные эритроциты, овалциты и палочковидные красные кровяные тельца. Внекостномозговое кроветворение нехарактерно. При латентной железодефицитной анемии картина крови может быть нормальной, но уровень железа в сыворотке при этом оказывается ниже нормы. Насыщение сыворотки крови трансферрином, равное в норме 30%, становится ниже 15%, а сывороточный уровень ферритина — менее 14 мкг/л (норма 20—100 мкг/л). По мере нарастания дефицита железа и синтеза трансферрина в печени увеличивается связывающая способность всего сывороточного железа, и насыщение падает ниже 10%. Изменения в других органах и тканях обусловлены истощением железосодержащих ферментов и хронической гипоксией. Ногти становятся бороздчатыми, полосатыми и ломкими, приобретая со временем ложкообразную (вогнутую) форму — койлонихия. Из-за складчатой деформации слизистой оболочки в шейных отделах пищевода могут возникать атрофический глоссит (воспаление языка), трещины в углах рта и дисфагия (нарушения глотания). Все это составляет синдром Пламмера—Винсона (син.: синдром Брауна—Патерсона—Келли), который для пищевода расценивается как предраковое состояние. Кроме того, возникает атрофический гастрит. Он приводит к ахлоргидрии, усиливающей в свою очередь дефицит железа. Недостаточность железа — самая частая причина гипохромной микроцитарной анемии.

**Анемии вследствие нарушения метаболизма железа.** Анемии при нарушенной реутилизации железа — анемии п р и х р о н и ч е с к и х з а б о л е в а н и я х . Тяжелые хронические инфекции, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диссеминированные злокачественные опухоли и прочие заболевания сопровождаются микроцитарной анемией. Причина анемии — блокада освобождения железа из макрофагов, в результате железо не может быть утилизировано в костном мозге, созревание эритробластов



задерживается. Количество сывороточного ферритина — в норме или повышено. В костном мозге отмечаются уменьшение эритропоэтической активности и небольшое укорочение продолжительности жизни эритроцитов. При хроническом воспалении подавление эритропоэза и нарушение депонирования и перемещения железа из мест хранения может быть связано с действием медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и т.д.

Анемии при нарушенной утилизации железа — с и д е р о б л а с т н ы е а н е м и и . Этот вид анемии обусловлен недостаточной или аномальной утилизацией внутриклеточного железа при синтезе гемоглобина, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание железа в митохондриях эритробластов. Он включает две группы — гемоглобинопатии (в основном талассемического типа) и собственно сидеробластные или железонасыщенные анемии. Сидеробластные анемии относятся к группе микроцитарных гипохромных, но реально в мазках периферической крови находят клетки как малых, так и больших размеров. Важный признак дефектного синтеза гема — присутствие в периферической крови полихроматофильных зернистых мишеневидных эритроцитов. Реакция на берлинскую лазурь выявляет наличие гранул железа, расположенных вокруг ядер эритробластов в виде колец (кольцевидные сидеробласты). Этиология и патофизиологические механизмы сидеробластных анемий не всегда ясны. Сидеробластную анемию вызывают специфические токсины — алкоголь, противотуберкулезные препараты, левомицетин и свинец. Она может быть также связана с лейкозами и другими миелопролиферативными заболеваниями, с карциноматозом и эритропоэтической порфирией (нарушением синтеза пигментов порфиринов эритробластами костного мозга).

**Апластические и гипопластические анемии.** Анемия называется апластической, когда клетки в костном мозге малочисленны или отсутствуют, гипопластической — когда количество этих клеток лишь уменьшено. Заболеваемость апластической анемией следующая: ежегодно на 1 млн людей белой расы приходится 3—4 вновь заболевших. На Дальнем Востоке заболеваемость выше. Отмечаются явная предрасположенность к этой болезни мужчин и два возрастных пика заболеваемости — до 20 и после 50 лет.

**Врожденная апластическая анемия** — анемия Фанкони (G.Fanconi). Она, как правило, сочетается с другими аномалиями, например, с костными пороками или врожденными пороками сердца. Чаще апластическая анемия — заболевание приобретенное.

**Приобретенная апластическая анемия.** Примерно 50% вторичных апластических анемий являются идиопатическими (причина неизвестна). Они могут быть обусловлены либо первичным дефектом стволовой клетки, либо иммунными механизмами. Аплазия костного мозга нередко является следствием облучения (например, при ядерных катастрофах), лечения злокачественных опухолей массивными дозами цитотоксических миелотоксических препаратов, использованием ряда лекарств [левомицетина

(хлорамфеникола), сульфонамидов и т.д.]. В таких случаях выраженность анемии зависит от полученной пациентом дозы. Аплазия костного мозга может быть результатом идиосинкразии (повышенной чувствительности) к лекарственным препаратам и не зависеть от дозы. Такой тип аплазии костного мозга встречается относительно редко. В некоторых случаях апластическая анемия выявляется у больных вирусными инфекциями — гепатитами (А, В и С), герпесом, при инфицировании цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна—Барр.

В патогенезе аплазии костного мозга определенную роль могут играть аутореактивные Т-лимфоциты, в некоторых случаях анемия поддавалась терапии, направленной на подавление Т-клеток. Возможно, вирусные инфекции, цитотоксические препараты или генетические нарушения приводят к появлению в стволовых клетках новых антигенов, против которых направлены Т-лимфоциты. Основное проявление апластической анемии — недостаточность пролиферации и дифференцировки стволовых клеток гемопоэза. В краткосрочных тканевых культурах костного мозга, полученных от больных апластической анемией, обнаруживается снижение количества всех типов коммитированных предшественников. Кроме анемии, у больных в связи с отсутствием всех ростков кроветворения обнаруживаются нейтропения, лимфопения и тромбоцитопения, другими словами, — панцитопения. Такие изменения сопровождаются возникновением вторичного иммунодефицита с развитием инфекционных осложнений, а также склонностью к кровотечениям. Для диагностических целей обычно применяют трепанобиопсию. Костный мозг представлен жировой тканью, в которой видны мелкие островки миелоидной (гемопоэтической) ткани. Эритроциты нормоцитарные, макроцитарные, нормохромные, ретикулоциты отсутствуют. Спленомегалия нехарактерна. При дифференциальной диагностике следует исключать предлейкозные состояния и миелодиспластический синдром. У больных моложе 40 лет, подвергшихся аллогенной пересадке костного мозга (гомотрансплантации от другого человека), в 50—60% случаев наблюдаются ремиссия, а иногда и излечение. Вслед за апластической анемией может возникнуть острый лейкоз, так как гипоплазия костного мозга является факультативным предлейкозным состоянием.

Отдельный вид апластических анемий — эритроцитарная аплазия. Она может быть врожденной (синдром Дайемонда-Блекфэна, или *erythrocytogenesis imperfecta*) либо приобретенной, возникающей, как правило, у взрослых, часто в связи с доброкачественной тимомой. По-видимому, все варианты эритроцитарной аплазии обусловлены аутоиммунными реакциями против предшественников эритроцитов. Хороший эффект дает иммуносупрессивная терапия.

**Миелофтизная анемия.** Эта анемия по клинической картине может напоминать апластическую, возникает при замещении нормальных элементов костного мозга метастазами опухолей, миелофиброзе, гранулематозных заболеваниях. Характерные проявления — нормохромия, анизоцитоз,

пойкилоцитоз, наличие в мазках крови ядерных эритроцитов и незрелых миелоидных клеток.

**Заболевания и состояния, сопровождающиеся анемиями. Беременность.**

При нормальной беременности уровень гемоглобина падает вследствие возрастания объема плазмы. Возникает физиологическая анемия. По мере развития плода повышаются запросы на железо и фолиевую кислоту, поэтому при дородовом ведении беременной женщины следует проводить гематологический контроль и добавлять в пищу железо и фолиевую кислоту.

**Болезни печени.** При острых и хронических заболеваниях печени нередко возникает легкая анемия, характеризующаяся наличием мишеневидных эритроцитов и небольшим гемолизом. Из-за нарушения депонирующей функции печени развивается недостаточность фолиевой кислоты. Тяжелые алкогольные циррозы могут осложняться синдромом Циве с гемолизом и гиперлипидемией. Кроме того, любое анемическое состояние может быть отягощено желудочно-кишечными кровотечениями и гиперспленизмом.

**Болезни почек.** При хронической почечной недостаточности нередко возникает тяжелая анемия, главной причиной которой является снижение выработки эритропоэтина в почках. Для лечения с относительным успехом используют рекомбинантный (полученный *in vitro* в результате рекомбинации генов в клетках эритропоэза) эритропоэтин.

**Злокачественные опухоли.** Анемия представляет собой одно из частых осложнений опухолевого процесса. Вследствие либо химиотерапии, либо интенсивного использования малигнизированными клетками железа и фолиевой кислоты может развиваться недостаточность этих элементов. Замещение костного мозга метастатической опухолевой тканью также способствует возникновению анемии с лейкоэритробластической реакцией, что особенно выражено при множественных метастазах в кости (миелофтизная анемия).\_\_