

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Анемия обозначает наличие уменьшенного по сравнению с нормой количества эритроцитов или гемоглобина, или того и другого, в единице объема крови. В быту ее часто называют малокровием.

Частота анемии чрезвычайно велика. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) неоднократно заявляла, что проблема анемии крайне актуальна и даже объявила не так давно год борьбы с анемией.

Термин «анемия» не может рассматриваться врачом в качестве диагноза, так как он обозначает лишь одно из проявлений болезни конкретного человека и очень часто основывается только на данных исследования показателей гемоглобина и эритроцитов периферической крови. Но этот симптом практически никогда не бывает изолированным, так как обнаруживаемые изменения крови имеют собственную причину и отражают определенное заболевание, которому могут быть свойственны и иные признаки. Лабораторные признаки анемии обычно сочетаются с определенной клинической симптоматикой, давая картину конкретного анемического синдрома. Слово «синдром» происходит от греческого *syndrome* и обозначает «стечение или сочетание...» отдельных признаков или симптомов.

Следует знать, что на содержание гемоглобина в организме человека оказывают влияние пол и раса человека. Так, уровень гемоглобина у женщин и представителей негроидной расы на 10–20 г/л ниже, чем у мужчин — представителей европеоидной расы.

Статистические выкладки различных исследователей о распространенности анемии колеблются в довольно значительных пределах,

предполагается, что ею страдают от 10 до 25% населения земного шара. Распространенность различных видов анемий также сильно варьирует. Так, доля железодефицитных анемий (ЖДА) в различных регионах мира составляет от 10 до 98% всех анемий. В странах Европы почти 90% всех анемий вызваны дефицитом железа.

Мегалобластные-мегалоцитарные анемии в некоторых странах составляют более половины всех случаев анемий.

Гемолитические анемии поражают почти 1% населения Земли. Наиболее частой причиной гемолиза становятся дефекты структуры гемоглобина. Распространенность в мире апластических и гипопластических анемий точно неизвестна. Имеются предположения, что их частота достигает 10% от всех выявляемых анемий.

Некоторые авторы предлагают определять анемию как снижение уровня гемоглобина (или гематокрита) за **индивидуальную нижнюю границу**. Но так как нижняя граница в подавляющем большинстве случаев точно неизвестна, врач должен учитывать половые и расовые поправки к этому понятию. Например «нормальные» показатели гемоглобина у женщин и чернокожих людей на 1–2 г% ниже по сравнению с показателями крови у белокожих мужчин.

В данной книге, которая предназначена для практического врача любой специальности, предполагается привести минимально необходимую информацию для того, чтобы они могли верно оценить ситуацию у каждого больного, у которого лабораторный анализ выявляет факт снижения уровня гемоглобина и эритроцитов.

Следует всегда помнить, что диагноз должен быть поставлен максимально точно и обязан отражать сегодняшнее понимание этиологии и патогенеза конкретной клинической формы болезни. Должна быть проведена дифференциальная диагностика на уровне групповой классификации. Диагностированные этиопатогенетические типы анемии должны быть подвергнуты обоснованному лечению. В специализированное учреждение следует направлять только тех пациентов, страдающих анемическим синдромом, характер которого не может быть установлен в условиях работы врача общей практики.

3.1. Классификация и патогенез анемий

Говорить об общем, едином патогенезе всех анемий нельзя, так как для каждой из них существуют собственные причины. В то же время врач должен представлять себе основные возможные патогенетические звенья анемии у своего пациента.

Причин для возникновения анемии у человека не так уж и много. Анемия может развиваться в результате повышенного разрушения эритроцитов — гемолиза, в результате недостаточной выработки эритроцитов КМ или образования дефектных эритроцитов, а также вследствие разведения эритроцитов избыточным количеством плазмы.

Но врач всегда должен пытаться ставить точный диагноз анемического состояния, поскольку без понимания механизмов ее развития невозможно ни правильное распознавание характера анемии, ни успешное ее лечение.

Анемии, которые развиваются в результате уменьшения выработки эритроцитов или нарушения их насыщения гемоглобином, определяются как **гипопротеративные, дизэритропоэтические, гипопластические и апластические**. Анемия может быть следствием повышенного разрушения эритроцитов, в этом случае ее обозначают как *гемолитическую*. Анемии, вызываемые снижением уровня эритроцитов в результате разведения крови, называют *дильуционными*. Иногда анемия формируется при сочетании указанных причин.

Для выделения основного механизма развития анемии — гипопротерации, гемолиза, дильуции или их сочетания — требуется определенная работа врача. Так, гипопротеративные анемии могут оказаться следствием снижения потенции эритропоэтического ростка, вызванного дефектами эритропоэтина или нарушений механизмов регуляции и функции клеток-предшественников. Такие гипопротеративные анемии определяются как *гипопластические* или *апластические*. В то же время более часто во врачебной практике встречаются анемии, при которых выработка эритроцитов, а часто и их строение, нарушаются из-за недостатка факторов, необходимых для формирования эритроцитов. Подтип таких гипопротеративных анемий называют *дефицитными*. В качестве основных дефицитных субстанций выделяют железо, витамин В₁₂, фолиевую кислоту, витамин В₆ и др.

Гипопластические и апластические анемии возникают в результате дефекта кроветворения. Причину 75% гипопластических и апластических анемий точно установить не удастся. Предполагают воздействие лучевой энергии, химических веществ (анилиновые красители, бензол), некоторых лекарств, а также образование антител к гемопоэтическим клеткам.

Гипоплазия эритроидного ростка обычно проявляется недостаточным количеством клеток-предшественников эритропоэза в КМ. Она может возникать одновременно с угнетением других ростков кроветворения — лейкоцитарного и тромбоцитарного, но может быть

и самостоятельной, парциальной и выражаться в виде чистой красноклеточной аплазии. Недостаток эритропоэза может быть обусловлен и уменьшением плацдарма кроветворения вследствие вытеснения эритропоэтического ростка КМ иными клетками — лейкоэмическими, опухолевыми, фиброзными.

Существует несколько механизмов патогенеза гипопластических анемий. Возможно снижение передачи сигналов классу пролиферирующих клеток и иммунное повреждение определенных клеток КМ. Возможен также дисбаланс между стволовой клеткой и клетками стромы и снижение эффективности секретируемых стромальными клетками стимулирующих факторов. Это может приводить к тому, что дифференцировка стволовых клеток пойдет в направлении формирования адипоцитов, что объясняет высокое содержание жира в КМ больных гипопластическими и апластическими анемиями. Доказательствами поражения стволовой клетки может служить то, что часто одновременно развивается угнетение других ростков кроветворения, приводящее к панцитопении.

Возможной причиной изменения эритропоэтической программы КМ могут оказаться вирусы, цитотоксическое действие активированных Т-лимфоцитов, угнетение активности эритропоэтина.

В развитии **дефицитных** гипопролиферативных анемий чаще всего играет роль дефицит железа. Железо гема отвечает за перенос кислорода к клеткам и тканям организма. Недостаточное насыщение эритроцита гемоглобином приводит к формированию специфической гипохромной клетки с низким цветовым показателем, характеризующим степень насыщения эритроцита гемоглобином.

Железодефицитные гипохромные анемии обычно развиваются вследствие хронической кровопотери, источник которой часто локализуется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Это эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, геморроидальные кровотечения, кровопотери при грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Частой причиной дефицита железа являются менструальные кровопотери. У отдельных больных ведущим фактором анемизации могут стать носовые кровотечения. Кроме этого, следует учитывать возможность повышенной потребности организма в железе, которая не восполняется с пищей. Это часто отмечается у подростков и беременных женщин. Нередко избыточная потеря организмом железа усугубляется ограничением его потребления. Это встречается при дефиците в рационе мясной пищи или отказе от него по этико-моральным соображениям, как у вегетарианцев.

Дефициту железа может способствовать патология ЖКТ, при которой всасывание железа нарушается. Это различные энтеропатии и хирургические вмешательства — гастрэктомия и резекция желудка.

К гипохромии эритроцитов могут приводить дефекты введения железа в порфириновое кольцо. При этом отмечается избыточное количество железа в крови, которое не способно включиться в структуру гемоглобина. Причиной данного состояния может стать дефицит гемсинтетазы или гемоглобинсинтетазы. Подобное наблюдается при отравлении свинцом и при некоторых острых воспалительных заболеваниях. В этих случаях снижение уровня эритроцитов сочетается с низким цветовым показателем.

Нарушения генетической регуляции продукции эритроцитов возникает при **дефиците фолиевой кислоты и витамина В₁₂**, когда дефект метаболизма ДНК приводит к формированию мегалобластного кроветворения с образованием крупных клеток мегалоцитов, размером до 12–13 мкм. Иногда можно различить более молодые формы, содержащие ядра и называемые *мегалобластами*. Неполноценные клетки не способны выполнять функцию нормальных эритроцитов, они подвержены избыточному разрушению. В₁₂-дефицитная анемия была описана задолго до распознавания механизмов ее развития и в связи с тяжестью течения получила название *пернициозной*, т.е. *злокачественной*. Дефицит витамина В₁₂ вызывает мегалобластную анемию и обуславливает неврологическую картину заболевания, характеризующуюся фуникулярным миелозом с нарушениями чувствительности. При этом определяются нарушения митотически активных эпителиальных клеток ЖКТ. Это проявляется развитием атрофического гастрита и образованием яркого малинового языка.

Наиболее частой причиной мегалобластных анемий служит нарушение всасывания кобаламина при дефекте внутреннего фактора Кастла, который может быть наследственным или приобретенным. Последнее вызывается иммунными механизмами, хирургическими вмешательствами (гастрэктомия), а также опухолями желудка. Причиной такой анемии могут стать нарушения в терминальном отделе подвздошной кишки при энтеритах, резекциях, опухолях и наследственных болезнях (болезнь Имерслунда). Недостаток витамина В₁₂ формируется при конкурентном захвате его глистами (широкий лентец), а также бактериями (при синдроме слепой петли). Мегалобластные анемии возникают и при приеме некоторых лекарств.

Дефект фолиевой кислоты чаще всего встречается при особенностях питания (злоупотребление консервированными продуктами),

при алкоголизме, а также в периоды повышенной потребности: в подростковом возрасте, при беременности, опухолях, эксфолиативном дерматите, при приеме лекарств (антифолиевые препараты).

Анемии, развивающиеся вследствие повышенного разрушения эритроцитов, называют **гемолитическими**.

Патогенез их неоднороден. В большинстве случаев гемолиз обусловлен генетическими дефектами и их следствием. Известны дефекты белков, отвечающих за структуру оболочки клетки, определяющих внутриклеточные метаболические процессы; нарушения строения гемоглобина.

Неполноценность гемоглобинов может возникать при неправильном формировании отдельных его цепей (при гемоглобинопатиях), а также при полном отсутствии формирования отдельных глобиновых цепей при талассемиях. Воздействие внешних факторов, способствующих разрушению эритроцитов или вызывающих их разрушение, каждый раз приходится детально выяснять.

Анемии, возникающие в результате разведения крови, получили название **дильуционных**. Они встречаются нередко, и знать о них необходимо. Так, при острых кровопотерях обычно развивается дильуционная анемия (в течение 48–72 ч после них). Подобные состояния могут возникать при лечении мочегонными препаратами, при отечном синдроме у пациентов с сердечной недостаточностью. Дильуционные анемии могут развиться и при трансфузиях плазмозаменителей и дезинтоксикационных растворов. Наличие дильуционной анемии врач может исключить уже при сборе анамнеза.

К группе **смешанных анемий** относят анемии, в основе которых лежат несколько из перечисленных механизмов. К ним относят анемии беременных (недостаток железа и витамина B_{12}), анемии после резекции желудка (дефицит тех же факторов).

3.2. Клинические проявления анемического синдрома

Для диагностики анемии необходима помощь лаборатории. Признаками данного состояния являются сниженный *уровень гемоглобина*, который у здорового человека должен быть в пределах 12,0–16,0 г% (120–160 г/л) у женщин и 13,0–18,0 г% (130–180 г/л) у мужчин, а также уменьшенное *количество эритроцитов* (норма от 4,15 до 4,90 млн в 1 мл^3 [$4,15\text{--}4,90 \times 10^9/\text{л}$]). Считается целесообразным определять *уровень гематокрита* (норма от 37 до 48% у женщин и от 42 до 52% у мужчин).

Однако клинические проявления у больного анемией чаще всего зависят не только от выраженности гипоксии тканей, но и от патологии, вызвавшей анемию, а также от выраженности сопутствующих заболеваний.

Клинические признаки анемии выражаются бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, повышенной утомляемостью, тахикардией, одышкой при физической нагрузке. По мере нарастания анемии эти симптомы усиливаются, возникая не только при нагрузке, но и в покое. При аускультации сердца выслушивается систолический шум во всех стандартных точках. Могут возникать отеки, головокружение, нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) вплоть до развития коматозного состояния. Ломкость ногтей и волос, извращение вкуса, мышечная слабость и их сочетание называют сидеропеническим синдромом. Они часто исчезают после назначения препаратов железа еще до того, как будет отмечен прирост уровня гемоглобина.

Очень часто на клиническую картину большое влияние оказывают болезни, сопутствующие анемии. Клиническое значение анемии выражается иногда и в том, что вызываемая ею гипоксия может приводить к обострению ишемии органов, определяемой болезнью артерий. Это часто отмечается при атеротромбозе сосудов сердца, мозга, нижних конечностей и других органов.

Анемия может утяжелить клиническую картину сердечной недостаточности, дисциркуляторную энцефалопатию, гипоксический синдром у больных с заболеваниями легких.

Для гемолитических вариантов анемии характерна та или иная степень гипербилирубинемии с желтушным окрашиванием склер, слизистых оболочек, кожных покровов. Гипопластические и апластические анемии могут осложняться геморрагиями, вызванными снижением уровня тромбоцитов, а также присоединением инфекций, обусловленных гранулоцитопенией. По этой причине клинические проявления у каждого пациента надо всегда тщательно анализировать и понимать, что причину многих симптомов невозможно объяснить какой-либо одной нозологической формой.

Классифицирование анемий

Строгая нозологическая и патогенетическая классификация анемии не всегда возможна, хотя к определению причин развития анемического синдрома врач должен стремиться всегда. Общепризнанной классификации анемии пока нет. Мы предлагаем нашу классификацию, которую используем в своей клинической практике.

Патогенетическая классификация анемий

1. Гипопрوليферативные и дизэритропоэтические анемии.

- Нарушенная выработка эритроцитов в результате снижения потенции КМ.
- Нарушенная выработка эритроцитов в результате дефекта факторов, необходимых для эритропоэза.

2. Гемолитические анемии.

А. Повышенное разрушение эритроцитов вследствие дефекта эритроцитов:

- дефекты эритроцитарной оболочки;
- дефекты гемоглибинов;
- дефекты ферментных систем.

Б. Повышенное разрушение эритроцитов вследствие внешнего воздействия:

- антитела; микроорганизмы; механические и химические факторы.

3. Дилуционные анемии.

4. Смешанные анемии.

Анемии могут иметь различную степень тяжести. ВОЗ предлагает подразделять анемии по степени их выраженности на легкие, средние и тяжелые.

Анемия *легкой степени тяжести* (уровень гемоглобина не ниже 9,0 г%, или 90 г/л).

Анемия *средней степени тяжести* (уровень гемоглобина в пределах 9,0–7,0 г%, или 90,0–70,0 г/л).

Анемия *выраженной степени тяжести* — тяжелые (уровень гемоглобина менее 7,0 г%, или 70 г/л).

Кроме того, анемии подразделяют в зависимости от размеров эритроцитов, степени их насыщения гемоглибином, а также эритропоэтической функции КМ.

При этом учитываются качественные характеристики самих эритроцитов: их средний диаметр (СДЭ), средний объем и наличие регенеративных элементов красной крови — ретикулоцитов.

Степень насыщения эритроцита гемоглибином может быть установлена на основании прямого определения этого показателя на современных машинах, но это можно сделать и более простым способом — путем вычисления цветового показателя эритроцитов.

Цветовой показатель эритроцитов высчитывается по формуле и выражается частным от деления утроенного количества гемоглобина, измеряемого в граммах на литр, на увеличенное в 100 раз коли-

чество эритроцитов, измеряемых в миллионах. Так, если уровень гемоглобина равен 150 г/л, а количество эритроцитов — 4,5 млн в мл³, то этот показатель равен 1,0.

$$\text{Цветовой показатель} = (150 \times 3) : (4,5 \times 100) = 1,0.$$

Во врачебной практике укоренилось разделение анемии по цветовому показателю на гипохромную, гиперхромную и нормохромную. При гиперхромии эритроцита цветовой показатель должен превышать 1,1. При гипохромной анемии он менее 0,8. Это позволяет врачу проводить дифференциальную диагностику анемии в пределах определенной группы заболеваний. Такая классификация анемий имеет практическое значение, и отказ от нее пока нецелесообразен.

Классификации анемий по среднему объему (СОЭ) и среднему диаметру эритроцитов (СДЭ)

Макроцитарные (СОЭ более 100 мкм³, СДЭ более 8,5 мкм).

Нормоцитарные (СОЭ более 80, но менее 100 мкм³, СДЭ от 7,0 до 8,5 мкм).

Микроцитарные (СОЭ менее 80 мкм³, СДЭ меньше 7 мкм).

При мегалоцитарных анемиях СДЭ бывает больше 12–13 мкм.

Важным диагностическим критерием, отражающим состояние костномозгового кроветворения, является подсчет ретикулоцитов периферической крови. У здоровых людей количество ретикулоцитов в периферической крови колеблется от 10 до 20 на 1000 эритроцитов. Анемии, при которых количество ретикулоцитов повышено, получили название *регенераторных анемий*: норморегенераторные и гиперрегенераторные.

Анемии, при которых количество ретикулоцитов понижено, получили название *гипорегенераторных анемий*.

В большинстве практических лабораторий количество ретикулоцитов выдается в абсолютном количестве при подсчете количества ретикулоцитов, приходящихся на 1000 эритроцитов. Это не совсем правильно, но это следует учитывать.

3.3. Гемолитические анемии

Этим термином обозначаются анемические состояния, развивающиеся вследствие повышенного разрушения эритроцитов. Гемолитическая анемия характерна для большой группы заболеваний, общий признак которых — ускоренный распад эритроцитов и укорочение их жизни (до двух-трех недель вместо 3–4 мес.).

К основным проявлениям повышенного гемолиза относят: желтуху, нормохромную анемию, ретикулоцитоз, повышение уровня билирубина крови за счет неглюкуронированного, или непрямого, билирубина, повышенное выделение стеркобилина с калом и уробилина с мочой. Часто увеличивается уровень сывороточного железа.

Гемолитические анемии, в зависимости от вызывающих их механизмов, подразделяются на следующие подгруппы (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Гемолитическая анемия

Дефект эритроцита	Внешнее воздействие на эритроциты
<p>Нарушения мембраны:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наследственный микросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз; • дефект факторов стабильности (мембранного ингибитора реактивного лизиса, гликозил-фосфатидил-инозитола и др.); • пароксизмальная ночная гемоглобинурия; • нарушения липидного слоя — шпорообразная анемия 	<p>Иммунный гемолиз (холодовые и тепловые антитела)</p> <p>Особенности кровотока (гиперспленизм, микроангиопатии, протезы клапанов, аппарат искусственного кровообращения [ИК], гемодиализ и пр.)</p> <p>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС).</p> <p>Инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>внутриэритроцитарные паразиты</i> — малярия, бартонеллез (лихорадка Оройе, траншейная лихорадка, болезнь кошачьей царапины), бабесиоз; • <i>sepsis</i> (клостридии, пневмококки, стафилококки, коли) <p>Интоксикации (медь [болезнь Вильсона], укусы змей [кобра!], пауков)</p> <p>Механическая травма (маршевая гемоглобинурия)</p>
<p>Дефект внутриэритроцитарных ферментов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пируваткиназы; • глюкозофосфатизомеразы; • глутатиона; • 6-глюкозофосфатдегидрогеназы и др. <p>Дефект гемоглобинов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гемоглобинопатии; • талассемии и пр. 	<p>Иммунный гемолиз, особенности кровотока, инфекции, интоксикации, механическая травма</p>

Гемолитические анемии поражают до 1% населения мира. Они подразделяются по ряду признаков. Их различают в зависимости от места разрушения эритроцитов, выделяя внутриклеточные и внеклеточные гемолитические анемии. В зависимости от этиологии их делят на наследственные и приобретенные. В зависимости от механизма патогенеза — на гемолитические анемии, развивающиеся вследствие непол-

ноценности самих эритроцитов, и гемолитические анемии вследствие воздействия внешних факторов.

Внутри каждой из этих групп уточняют конкретные механизмы гемолиза. При этом гемолитические анемии, вызываемые ненормальностью эритроцитов, могут определяться как внутриклеточным, так и внеклеточным их разрушением. Они могут быть наследственными или приобретенными.

Гемолитические анемии, вызываемые неполноценностью эритроцитов, могут развиваться вследствие дефектов эритроцитарных энзимов, поддерживающих жизнь эритроцитов, и в результате ненормальности молекул гемоглобинов, наполняющих эритроциты. Кроме того, гемолиз может быть обусловлен неполноценностью мембран эритроцитов и структур, определяющих их целостность.

Гемолитические анемии, развивающиеся в результате воздействия внешних факторов, могут возникать от действия антител, от влияния микроорганизмов и токсинов, а также в результате нарушения путей их передвижения по микроваскулярному руслу. Последнее особенно выражено при гиперспленизме и микроангиопатиях.

При констатации наличия факта гемолиза обращают внимание на внешний вид эритроцитов. В зависимости от этого вида эритроциты подразделяют на сфероцитарные и несфероцитарные. Сфероцитарные анемии характеризуются отсутствием у эритроцитарной клетки при проведении микроскопии центрального просветления. Это явление вызвано тем, что эритроцитарная мембрана, поддерживаемая внутриклеточными белками (анкирин, спектрин, протеин-3, белок-4.1, белок-4.2 и др.), дефектна и не обеспечивает нормальной формы клетки. При неполноценности любого из этих белков нарушается структура и свойства мембраны, а эритроциты подвергаются преждевременному разрушению. При нарушениях мембраны эритроцитов развиваются такие гемолитические анемии, как наследственный микросфероцитоз, эллипсоцитоз (или овалоцитоз), стоматоцитоз и пр.

При отсутствии сфероцитоза гемолитические анемии обозначают как несфероцитарные. Среди них выделяют анемии, обусловленные энзимопатиями. Эти ферментные нарушения характеризуются недостатками формирования АДФ из-за дефектов в гликозилировании по пути Эмбдена-Мейерхофа или же неправильностями в работе гексозо-монофосфатного шунта. Гликозилирование в 95% случаев нарушается вследствие дефекта пируваткиназы и в 4% случаев таких анемий — при дефектах глюкозофосфатизомеразы. Нарушения в гексозо-монофосфатном шунте приводят к нарушениям защиты мембраны эритроцита

и молекул гемоглобина от экзогенного окисления, которое очень часто вызывается лекарствами. Наиболее частой поломкой шунта являются дефекты фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, количество которых насчитывает до 400 вариантов. В мире этой патологией страдают почти 20 млн человек. Чаще всего она встречается в Африке, Средиземноморье и Китае.

Неполноценная оболочка эритроцита, которая определяется генетическим дефектом белков стромы эритроцита, приводит к развитию микросфероцитарной анемии.

Приведем информацию о наиболее частой патологии этого типа.

3.3.1. Наследственная микросфероцитарная анемия

Этот вид гемолитических анемий наиболее распространен среди лиц североευропейского происхождения. Ее частота составляет 1:2500–1:5000. В нашей стране заболевание известно под названием болезни Минковского–Шоффара, хотя полагают, что впервые оно было описано в 1871 г. С. Vanlair и J. Masius. Для этой патологии характерна анемия разной степени выраженности, от малосимптомной до прогрессирующей молниеносно. Могут наблюдаться преходящая желтуха вследствие внутриклеточного гемолиза, спленомегалия и положительный эффект лечения после проведения спленэктомии. Большие успехи, достигнутые в области изучения молекулярных структур эритроцита, позволили описать белки, определяющие состояние эритроцитарной оболочки. Среди них выделяют спектрины α и β , анкирин, паллидин, актин, протеин-4-1, протеин-3, отвечающий за анионный обмен, и стоматин.

Указанные протеины входят в состав каркаса эритроцита. Они связывают двойной липидный поверхностный слой клетки с ее цитоскелетом и определяют образование двояковогнутой формы эритроцита. При нарушении этой структуры эритроцит становится сферообразным, уменьшаясь одновременно в диаметре. Это приводит к определенным трудностям при прохождении данных клеток через селезеночные фильтры и ведет к избыточному разрушению последних. Гемолиз приводит к активизации эритропоэза, который может нивелировать анемизацию. Активизация эритропоэза способна привести к изменениям мест его происхождения. Так, у подобных больных описаны случаи разрастания красного кроветворного ростка в трубчатых костях и даже вне КМ. Показан случай экстрамедуллярного кроветворения в области средостения.

Сегодня можно говорить о том, что эта нозологическая форма неоднородна и что произошло ее расщепление. Выявлено, что у отдельных па-

циентов имеются наследуемые качественный и количественный дефекты α - или β -спектринов, у 50% отмечаются аналогичные дефекты анкирина, у 25% описаны дефекты протеина-3 и т.п. Возможно, что эти различия и определяют разнообразие клинической картины заболевания.

Такое клиническое проявление болезни, как анемия, у одних лиц может быть минимальным или даже отсутствовать. У других пациентов анемия может быть прогрессирующей и даже принимать молниеносный, фульминантный характер. Избыточное разрушение эритроцитов приводит к желтухе, которая может быть непостоянной, а также к образованию камней в желчном пузыре и развитию желчекаменной болезни. У отдельных пациентов болезнь осложняется холециститами, холангитами и даже может приводить к формированию цирроза печени. Обычно такая анемия сопровождается увеличением селезенки.

Диагноз заболевания подтверждается обнаружением в крови малых размеров эритроцитов, лишенных центрального просветления, и выявлением сниженной осмотической резистентности эритроцитов. Первая особенность красной клетки обнаруживается при микроскопировании мазка крови, а вторая проверяется простейшей лабораторной пробой. Важно иметь в виду, что современные методы определения СОЭ могут ввести врача в заблуждение, так как у пациентов с наследственным микросфероцитозом этот показатель нормальный (!).

Описанный предположительный патогенез данной анемии в некоторых случаях подтверждается только положительным эффектом脾энтомии.

Дефекты структуры эритроцита могут выражаться и иными вариантами — стоматоцитозом, овалоцитозом, ксероцитозом и др. Подробно о них можно прочесть в специальной литературе.

3.3.2. Болезнь Маркиафава–Микели

Среди гемолитических анемий, возникающих вследствие внутрисосудистого гемолиза, нередко встречается **пароксизмальная ночная гемоглобинурия**.

Это заболевание носит название **болезни Маркиафава–Микели**. Клиника ее проявляется пароксизмальной ночной гемоглобинурией, которая вызывается разрушением эритроцитов в случаях сдвига кислотно-щелочного равновесия (рН) в кислую сторону. По непонятной причине это происходит почти исключительно ночью. При этом обнаружено, что у пациентов формируются две популяции эритроцитов, и патологическая популяция эритроцитов подвергается разрушению

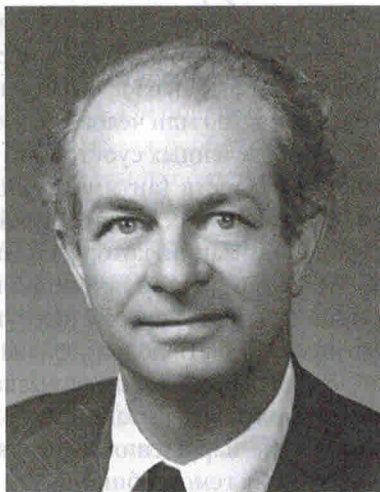
сразу же после выхода на периферию из КМ. Предполагается, что эта ненормальная популяция эритроцитов имеет дефекты в мембране, которая испытывает высокую чувствительность к действию комплемента. Диагноз подтверждается положительной пробой Ham-Dacie, позволяющей установить повышенную чувствительность эритроцитов к кислой среде, а также проведением сахарозного теста, обнаруживающего повышенный гемолиз эритроцитов у больного.

Болезнь вызывается наследуемыми дефектами мембранного ингибитора реактивного лизиса, гликозил-фосфатидил-инозитола и характеризуется повышением свободного гемоглобина в крови и наличием гемосидерина в моче.

3.3.3. Гемолитические анемии при неполноценных гемоглобинах

При неполноценных гемоглобинах — гемоглобинопатиях и талассемиях — гемолиз эритроцитов становится основой развития анемии. Дефекты в структуре белковых цепей гемоглобина у лиц с серповидно-клеточной анемией впервые были описаны Лайнусом Полингом (Linus Pauling) в 1949 г.

Впоследствии Лайнус Полинг был удостоен двух Нобелевских премий и сегодня по праву считается отцом молекулярной патологии. Дефекты в аминокислотной последовательности белковых цепей гемоглобина были выявлены в структуре β -цепи V. Ingram (1956), который обнаружил замещение глутаминовой аминокислоты, находящейся в 6-м положении, валином. Эта патология была названа гемоглобинопатией S. В последующем были описаны иные нарушения той же β -цепи. В 6-м положении глутамин может заменяться лизинном. Кроме того, были обнаружены замены аминокислотных остатков в 26-м, 98-м, 99-м и 102-м положениях. Неправильные гемоглобины приводят к нарушениям физико-химических свойств клетки, которые



Лайнус Полинг

(Linus Pauling, 1901–1994)

способствуют образованию внутри эритроцита желатинозной субстанции, называемой тектоидом. Внутриклеточная среда может уплотняться и нарушать способность эритроцита изменять свою форму при прохождении им через капилляры в селезенке. При иных генетических дефектах происходит нарушение образования одной из цепей гемоглобина, в результате чего формируются гемоглобины, не характерные для здорового человека. При нарушении образования всей α -цепи развивается состояние, названное α -талассемией. При этом формируются гемоглобины, состоящие из β - и γ -цепей, причем иногда образуются гемоглобины, целиком состоящие из β -цепей (β_4). Такой гемоглобин назван *гемоглобином Барта*. При нарушении формирования β -цепи развивается состояние, обозначенное как β -талассемия. Вследствие нестабильности гемоглобинов, а иногда и мембран эритроцитов развиваются анемия, желтуха, спленомегалия. Одновременно с гемолизом для лиц, страдающих патологией гемоглобинов, свойственны тромботические проявления, которые нередко становятся причиной инфарктов различных органов. Часто поражаются кожа, головной мозг, селезенка, легкие. При этом нередки инсульты, развитие гипертензии малого круга кровообращения, снижение иммунитета. Обострениям могут способствовать гипоксические состояния, инфекции, обезвоживание.

Гемолитические анемии могут быть также обусловлены *недостаточностью ферментных систем*, обеспечивающих жизнеспособность эритроцита. Наиболее известными из них являются дефекты пируваткиназы и глюкозофосфатизомеразы. Но особенно часто констатируется дефицит 6-глюкозофосфатдегидрогеназы, который обнаруживается более чем у 200 млн человек в мире. Проявляясь при попадании в организм определенных субстанций — конских бобов или даже их пыльцы, многих лекарств (антималарийные, сульфаниламиды, нитрофураны, анальгетики и пр.), эти состояния часто осложняются развитием быстрой анемизации, которую называют гемолитическим кризом.

Наиболее частой причиной гемолиза становятся дефекты структуры гемоглобина, которые именуют гемоглобинопатиями. Гемоглобинопатии могут быть подразделены на гемоглобинозы и талассемии.

Заболевания, которые вызваны дефицитом одной из глобиновых цепей молекулы гемоглобина, носят название талассемий. Болезни, вызванные нарушениями структуры глобиновой цепи, обычно обозначают как гемоглобинозы.

Нарушения структуры гемоглобина, приводящие к преждевременному гемолизу, представлены в *табл. 3.2*.

Таблица 3.2

Дефекты гемоглобина

Наследственные	Приобретенные
Аномальные гемоглобины (гемоглобинопатии): <ul style="list-style-type: none"> • серповидно-клеточная анемия; • нестабильный гемоглобин; • аномальная аффинность к кислороду 	Токсическая сульфгемоглобинемия
Талассемии: <ul style="list-style-type: none"> • α-талассемия; • β-талассемия 	Токсическая карбоксигемоглобинемия
Метгемоглобинемия (дефект метгемоглобинредуктазы)	Токсическая метгемоглобинемия

Данной патологией гемоглобинов страдают до 9% темнокожих жителей США, более 25 млн жителей Западной Африки, 2 млн человек, проживающих в Индии, а также многие люди, проживающие в Юго-Восточной Азии и других участках земного шара.

Серповидно-клеточная анемия

Другое название этого заболевания — дрепаноцитоз, гемоглобиноз S. Внешний вид серпа, возникающий при изменении формы эритроцита, отмечается у больных с данной патологией при микроскопировании периферической крови. Замещение валина на глутаминовую кислоту в 6-й позиции β -цепи гемоглобина приводит к формированию белка с пониженной способностью к растворению при низкой степени насыщения кислородом вдыхаемого воздуха. Он обладает зачатую и иными электрическими свойствами, приобретая особенные черты, обнаруживаемые при электрофорезе. Данный гемоглобин получил название гемоглобина S (HbS — серповидно-клеточный гемоглобин).

При длительных или повторных гипоксических состояниях в эритроците формируются гелеобразные тектоидные структуры, которые приводят к нарушению эритроцитарной мембраны и даже разрушению эритроцита. Изменение формы клетки влияет на способности эритроцита к деформации. Вследствие этого происходит нарушение прохождения эритроцитов через капилляры и формирование окклюзирующих пробок. Их образование на уровне селезеночных капилляров приводит к дистрофическим изменениям, иногда к инфарктам и впоследствии — к атрофии селезенки. Эти нарушения выражены тем больше, чем больше в клетке гемоглобина S (HbS).