

Следует отметить, что при легкой и средне-тяжелой формах железодефицитной анемии, когда содержание гемоглобина превышает 60 г/л, активизируется комплекс компенсаторных механизмов, в частности, усиливается образование 2,3-ДФГ, уменьшается степень сродства гемоглобина к кислороду, смещается кривая диссоциации оксигемоглобина вправо, интенсифицируется отдача кислорода в тканях. При этом анемия проявляется весьма ограниченной симптоматикой. При дефиците содержания гемоглобина в крови ниже 60 г/л возникают тяжелые метаболические сдвиги, обусловленные выраженной гемической и тканевой гипоксией. Типовой реакцией на гипоксию у больных с железодефицитной анемией является активация симпатoadреналовой системы, приводящая к развитию тахикардии. Последняя иногда сочетается с увеличением размеров сердца, появлением систолического шума. Компенсаторной реакцией в условиях остро развивающейся железодефицитной анемии и гипоксии является гипервентиляционный ответ, сопровождающийся развитием газового алкалоза. Однако при хронических формах анемии возникает метаболический ацидоз, сочетающийся с активацией процессов свободнорадикального окисления в биологических мембранах и избыточным накоплением продуктов липопероксидации в крови, различных органах и тканях.

Как известно, к числу железозависимых ферментов относится моноаминоксидаза, обеспечивающая окислительное дезаминирование биогенных аминов и, соответственно, играющая важную роль в регуляции нейрхимических реакций. В связи с этим следует отметить, что при дефиците железа изменяются неврологический статус и интеллект. Даже при легких и тем более при среднетяжелых и тяжелых формах анемии нарушается концентрация внимания, способность сосредоточиться, память.

Особенностью детского возраста является постоянное повышение концентрации железа в клетках головного мозга и к 20 годам его содержание в экстрапирамидной системе превышает таковое в печени – органе депонирующем железо, поэтому при дефиците железа у детей эквивалентно редуцируются все субклеточные фракции мозгового железа, в то время как у взрослых его запасы резистентны к значительному снижению в организме в целом.

Принципы патогенетической терапии железодефицитной анемии

1. Восполнение дефицита железа по общепринятым схемам в соответствии со степенью тяжести анемии.

2. Рациональная диета, включающая разнообразные железосодержащие продукты питания, фитотерапия.

3. Насыщение организма витаминами и микроэлементами.

4. Использование антигипоксантов, мембранопротекторов, предупреждение чрезмерной активации процессов липопероксидации.

5. по мере необходимости – коррекция кислотно-основного состояния.

6. Нормализация функции сердечно-сосудистой системы.

7. Восстановление функции центральной и периферической нервной системы.

8. Стимуляция белоксинтезирующей функции печени, устранение гипопропротеинемии.

9. Иммунокоррекция по показаниям.

#### Рекомендуемая литература

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 168 с.
2. Гематология /Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршаркова Е.Ф. [и др.] /под ред. О.А.Рукавицына. – СПб.: ООО «ДП», 2007. – 912 с.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. – Руководство для врачей. – Владимир, 1998
4. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 496 с.
5. Наглядная гематология / Перевод с англ. Под редакцией проф. В.И. Ершова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 116 с.: ил.
6. Кардиология. Гематология / под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледажа и др. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 288 с.
7. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: ПИТЕР. – 2001 год – 384 с.
8. Патофизиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т.2. – 848 с.: ил.
9. Патофизиология: учебник, в 3 т.: [А.И. Воложин и др.]; под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. - Т.2 – 256 с.: ил.
10. Патофизиология: курс лекций/ [Порядин Г. В. и др.]; под ред. Г. В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
11. Руководство по гематологии /Под ред. А.И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
12. Третьякова О.С. Постгеморрагические анемии в педиатрической практике. – Здоровье Украины. – 2012. – №8. – С.37-44.
13. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 448 с.

#### ЛЕКЦИЯ 4. ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,  
e-mail: morrison@sgmu.ru*

Мегалобластные анемии – большая группа анемий врожденного и приобретенного характера, характеризующаяся изменением морфологии эритроцитов, нарушением синтеза ДНК и РНК в эритрокариоцитах, а также процессов их созревания. Характерной особенностью указанных анемий является возникновение мегалобластического типа кроветворения, при котором в костном мозге появляются мегалобласты с необычным

расположением хроматина в ядре, асинхронной дифференцировкой ядра и цитоплазмы.

Наиболее частыми причинами развития мегалобластных анемий являются нарушения метаболизма витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, дефицит указанных соединений в организме. Комбинированный дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты встречается редко.

#### **В<sub>12</sub>-дефицитные анемии**

Прежде всего, необходимо остановиться на метаболической значимости витамина В<sub>12</sub>. Витамин В<sub>12</sub> относится к группе кобаламинов, содержится в пище животного происхождения: мясе, яйцах, сыре, молоке, печени, почках в комплексной связи с белком. Продукты растительного происхождения не содержат витамин В<sub>12</sub>. Витамин В<sub>12</sub>, содержащийся в пище, получил название внешнего фактора, впервые в чистом виде одновременно был выделен в 1948 г. в Великобритании и в США. для обеспечения всасывания витамина В<sub>12</sub>, необходим так называемый внутренний фактор – термолабильный гликопротеин с молекулярной массой порядка 50000–60000 Да, секретируемый париетальными клетками тела и дна желудка.

В процессе всасывания витамина В<sub>12</sub> выделяют несколько стадий. В желудке под действием соляной кислоты витамин В<sub>12</sub> высвобождается из пищи и соединяется с R-белком слюны (транскобаламином I). После расщепления в 12-перстной кишке R-белка панкреатическими протеазами витамин В<sub>12</sub> связывается с внутренним фактором (ВФ), вырабатываемым париетальными клетками желудка. Связь витамина В<sub>12</sub> с ВФ стабилизируется в щелочной среде кишечника и становится устойчивой к действию протеолитических ферментов. Молекулы ВФ-В<sub>12</sub> абсорбируются в подвздошной кишке с помощью специальных рецепторов в присутствии ионов кальция. на следующем этапе включается механизм активного транспорта через кишечные клетки. В плазме крови витамин В<sub>12</sub> связывается с транспортными белками – транскобаламинами I, II, III, причем транскобаламин I – белок с электрофоретической подвижностью, свойственной α-глобулинам, имеет полупериод жизни 9–10 дней и нелегко обменивается с тканями. Между тем связанный с транскобаламином II витамин В<sub>12</sub> имеет короткий полупериод жизни, причем транскобаламин II усиливает поглощение витамина В<sub>12</sub> клетками различных органов и тканей, в частности эритроцитами. Транскобаламин II является основным транспортным белком для витамина В<sub>12</sub>, обеспечивая его доставку к костному мозгу.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> в организме приводит к развитию В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, описанной впервые в 1849 г. Аддисоном, а затем в 1872 г. – Бирмером, назвавшим ее пернициозной прогрессирующей анемией.

Касаясь этиологических факторов развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, необходимо отметить возможность или недостаточного поступления его в организм, или нарушения процесса его усвоения. Как известно, суточная потребность витамина В<sub>12</sub> для новорожденных составляет 0,5 мкг, для детей в возрасте до 1 года – 1,5 мкг, для мужчин и женщин – 3 мкг, для беременных и кормящих женщин – около 4 мкг (А. Ленинджер, 1985).

В связи с тем, что витамин В<sub>12</sub> содержится в разнообразных продуктах, алиментарная недостаточность его встречается редко, при крайнем ограничении диеты, в которой отсутствуют молоко, яйца, масло, мясо и другие продукты животного происхождения. В<sub>12</sub>-дефицитные анемии алиментарного происхождения возникают у грудных детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых страдали пернициозной анемией.

Таким образом, в большинстве случаев В<sub>12</sub>-дефицитные анемии обусловлены нарушением его всасывания. Принимая во внимание важную роль слизистой желудка в секреции внутреннего фактора, необходимо отметить важную роль в развитии В<sub>12</sub>-дефицитной анемии нарушений секреторной активности желудка врожденного или приобретенного характера. Наиболее частой причиной нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub> является атрофия слизистой желудка, при которой отсутствует секреция соляной кислоты, пепсина, внутреннего фактора. Причины развития атрофических процессов в слизистой желудка различны: они могут носить наследственный или приобретенный характер. Описана анемия у детей старше 10 лет, характеризующаяся дефицитом внутреннего фактора, гистамин устойчивой ахлоргидрией, атрофией слизистой желудка и наличием антител к внутреннему фактору. Однако в отличие от анемии взрослых у данного контингента детей старше 10 лет отмечается большая частота эндокринных расстройств, проявляющихся идиопатическим гипопаратиреозом, гипотиреозом, болезнью Аддисона, недостаточностью яичников. По-видимому, эти сопутствующие нарушения обусловлены генетически детерминированной тенденцией к развитию аутоиммунных заболеваний.

Во многих случаях развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии не удается установить ее наследственный характер. У многих больных так называемой пернициозной анемией в сыворотке крови обнаруживают антитела или против цитоплазмы париетальных клеток желудка, или против внутреннего фактора. Нарушение секреции внутреннего фактора может быть следствием воздействия на слизистую желудка различных токсических факторов экзогенной природы, а также субтотальной или тотальной резекции желудка. Нередко нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub> обусловлены заболеваниями кишеч-

ника также врожденного и приобретенного характера. Недостаточность всасывания витамина В<sub>12</sub> в кишечнике отмечается после резекции терминального отдела подвздошной кишки, при тяжелом хроническом энтерите у лиц, перенесших резекцию тощей кишки, при целиакии, при тропической спру. Нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> может быть связано с наличием слепой петли, анастомозов и свищей, появляющихся после оперативных вмешательств, что приводит к изменению бактериальной кишечной флоры, и, по-видимому, усилению конкурентного потребления витамина бактериями или интенсивному расщеплению в кишечнике комплекса витамин В<sub>12</sub>-внутренний фактор. Конкурентный расход витамина В<sub>12</sub> отмечен при инвазии широким лентецом.

Таким образом, вышеизложенное позволяет выделить следующие основные этиологические и патогенетические факторы развития В<sub>12</sub>-дефицитных анемий:

1. Алиментарный фактор (при резком ограничении диеты, включающей длительное использование лишь продуктов растительного происхождения; у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых страдают В12-дефицитной анемией).

2. Гастрогенный фактор (наследственная и приобретенная недостаточность внутреннего фактора – гастромукопротеина, обусловленная нарушением секреторной активности париетальных клеток желудка).

3. Энтерогенный фактор (недостаточность процессов всасывания в дистальном отделе подвздошной кишки врожденного и приобретенного характера).

4. Фактор недостаточности гематогенного транспорта врожденного и приобретенного характера.

**Патогенез основных клинических проявлений В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, гематологическая характеристика**

Характерной особенностью В<sub>12</sub>-дефицитной анемии является возникновение мегалобластного типа кроветворения, когда нарушается синтез нуклеиновых кислот; созревание и дифференцировка ядра эритрокариоцитов отстают от созревания цитоплазматических структур, в частности гемоглобина. Одновременно нарушается дифференцировка и других клеток миелоидного ряда: мегакариобластов, миелобластов, содержание эритроцитов в периферической крови резко снижено, иногда до  $0,7 \cdot 10^{12}$  /л, что обусловлено, с одной стороны, снижением осмотической резистентности мегалоцитов, укорочением их сроков циркуляции в периферической крови, а с другой стороны, возрастанием сроков дифференцировки клеток красной крови в костном мозге.

Количественные изменения эритроцитов периферической крови при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии сочетаются с выраженными качественными

сдвигами: анизоцитозом и пойкилоцитозом. Эритроциты имеют большие размеры– до 10–12 мкм, нередко овальную форму без центрального просветления, в цитоплазме эритроцитов обнаруживаются остатки ядерного вещества (тельца Жолли) и нуклеолеммы (кольца Кебота), базофильная пунктация. Мегалоциты избыточно насыщены гемоглобином, в связи с чем, анемия носит гиперхромный характер. Цветовой показатель может превышать 1,1–1,2. Несмотря на высокий цветовой показатель, общее содержание гемоглобина в крови резко падает в связи с эритропенией. Анемия носит гипорегенераторный характер, содержание ретикулоцитов в крови, как правило, снижено.

Нейтрофилы отличаются крупными размерами, нередко возникают гиперсегментоз, нейтропения, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо, что свидетельствует о нарушении регенераторной активности костного мозга и в отношении элементов белой крови. Лейкопения в далеко зашедших случаях сочетается и с тромбоцитопенией. В связи с усилением гемолиза эритроцитов нередко увеличивается содержание непрямого билирубина в крови.

Клинические признаки В<sub>12</sub>-дефицитной анемии обусловлены нарушением функций кроветворного аппарата, пищеварительной и нервной системы. Помимо комплекса неспецифических симптомов, обусловленных развитием анемии и гемической гипоксии (слабости, быстрой утомляемости, сердцебиения, одышки), у больных появляются признаки глоссита, стоматита, гастрита, желтушность склер, нередко увеличение селезенки, иногда печени. Развитие воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте может быть не только причиной, но и следствием В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, в частности: при недостаточности одной из коферментных форм витамина В<sub>12</sub> – метилкобаламина, нарушается синтез тетрагидрофолиевой кислоты, тимидинмонофосфата, ДНК, а, следовательно, подавляется митотическая активность не только клеток костного мозга, но и слизистой желудочно-кишечного тракта.

Поражение нервной системы у больных с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией связано с недостаточностью другой коферментной формы витамина –5-дезоксадеозилкобаламина, что приводит к нарушению трансформации метилмалоновой кислоты в янтарную и избыточному ее накоплению. Метилмалоновая кислота в повышенных концентрациях обладает выраженным цитотоксическим, в частности нейротропным, действием. Поражения нервной системы при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии характеризуются как фуникулярный миелоз, наиболее ранними признаками которого являются парестезии, атаксия, гипорефлексия, появление патологических рефлексов, развитие клонуса и комы. Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, галлюцинации.

### Фолиеводефицитные анемии

Суточная потребность фолиевой кислоты у взрослых людей составляет от 50 до 100 мкг, у детей – от 20 до 50 мкг. Однако по данным ряда авторов, мегалобластная анемия у детей возникла при уменьшении содержания фолата в пище меньше 12 мкг в сутки. Высокие концентрации фолата содержатся в овощах, в частности, в салате, шпинате, брюссельской капусте, а также в коровьем молоке, шоколаде, женском молоке, сгущенном и восстановленном сухом молоке. Чрезвычайно бедно фолатом козье молоко. Следует отметить, что при кипячении в течение 8-10 минут разрушается до 80% фолатов, содержащихся в капусте и других овощах.

Всасывание фолатов в основном происходит в проксимальном отделе тощей кишки, где всасывается до 90% моноглутаматов и около 30% полиглутаматов. В результате метаболических процессов в кишечном эпителии в портальную кровь поступают 5-метилтетрагидрофолаты, которые затем транспортируются к печени, костному мозгу, вступая в метаболические реакции.

Фолиевая кислота может выполнять свою метаболическую функцию, т. е. быть акцептором или донатором метиловых, формилловых и других монокарбонных фрагментов только в восстановленном виде, занимая ключевое положение в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, что особенно важно для пролиферирующих тканей и растущего детского организма.

Дефицит фолата в педиатрической практике наблюдается главным образом у недоношенных детей, при инфекциях, мальабсорбции и гемолизе.

Клинически выраженная мегалобластная анемия может развиваться у недоношенных детей на 2-3-м месяце жизни. Однако следует отметить, что низкий уровень фолата в сыворотке крови и эритроцитах имеет место у большинства и доношенных детей в возрасте 2-3 месяцев, нормализуясь лишь к 6-8-м месяцам жизни ребенка.

Причинами дефицита фолата у детей могут быть респираторные инфекции, кишечные инфекции, а также алиментарный дефицит. Возникновение синдрома мальабсорбции фолата у детей и взрослых имеет место при целиакии, тропической спру, после резекции тонкой кишки, при синдроме слепой петли. Всасывание фолиевой кислоты нарушается при алкоголизме, длительном применении противосудорожных препаратов.

Таким образом, основными патогенетическими факторами фолиеводефицитной анемии являются или алиментарная недостаточность, или нарушения процессов всасывания в тонком кишечнике.

При дефиците фолиевой кислоты возникает мегалобластная анемия. В периферической крови отмечаются макроцитоз, гиперхромная анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения. В костном мозге обнаруживаются

мегалобласты. Отсутствует неврологическая симптоматика, свойственная  $B_{12}$ -дефицитной анемии.

### Рекомендуемая литература

1. Гематология /Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршкова Е.Ф. [и др.] /под ред. О.А.Рукавицына. – СПб.: ООО «ДП», 2007. – 912 с.
2. Кардиология. Гематология / под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа и др. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 288 с.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. – Руководство для врачей. – Владимир, 1998.
4. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. –Москва-Тверь: Изд-во Триада, 2011. – 368 с.
5. Наглядная гематология / Перевод с англ. Под редакцией проф. В.И. Ершова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 116 с.: ил.
6. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: ПИТЕР. – 2001 год – 384 с.
7. Патологическая физиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т.2. – 848 с.: ил.
8. Патологическая физиология: учебник, в 3 т.: [А.И. Воложин и др.]; под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т.2 – 256 с.: ил.
9. Патологическая физиология: курс лекций/ [Порядин Г. В. и др.]; под ред. Г. В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
10. Руководство по гематологии /Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
11. Шифман Ф.Дж. Патологическая физиология крови. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 448 с.

### ЛЕКЦИЯ 5. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Невважай Т.А.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,  
e-mail: morrison@sgmu.ru*

Гемолитические анемии – это группа заболеваний, характеризующихся патологически интенсивным разрушением эритроцитов, повышенным образованием продуктов их распада, а также реактивным усилением эритропоэза. В настоящее время все гемолитические анемии принято делить на две основные группы: наследственные и приобретенные.

Наследственные гемолитические анемии в зависимости от этиологии и патогенеза подразделяются на:

#### I. Мембранопатии эритроцитов:

а) «белковозависимые»: микросфероцитоз; овалоцитоз; стоматоцитоз; пиропойкилоцитоз; болезнь «Rh-нуль»;

б) «липидозависимые»: акантоцитоз.

II. Энзимопатии эритроцитов, обусловленные дефицитом:

а) ферментов пентозофосфатного цикла;

б) ферментов гликолиза;

в) глутатиона;