

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;

г) ферментов, участвующих в использовании АТФ;

д) ферментов, участвующих в синтезе порфиринов.

III. Гемоглобинопатии:

а) связанные с нарушением первичной структуры цепей глобина;

б) талассемии.

Приобретенные гемолитические анемии:

I. Иммуногемолитические анемии:

а) аутоиммунные;

б) гетероиммунные;

в) изоиммунные;

г) трансиммунные.

II. Приобретенные мембранопатии:

а) пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы – Микели);

б) шпороклеточная анемия.

III. Анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов:

а) маршевая гемоглобинурия;

б) возникающие при протезировании сосудов или клапанов сердца;

в) болезнь Мошкович (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

IV. Токсические гемолитические анемии различной этиологии.

Механизмы развития и гематологическая характеристика Врожденных гемолитических анемий

Приведенная выше классификация гемолитических анемий убедительно свидетельствует, что важнейшими этиопатогенетическими факторами развития гемолиза эритроцитов являются нарушения структуры и функции мембран эритроцитов, их метаболизма, интенсивности гликолитических реакций, пентозофосфатного окисления глюкозы, а также качественные и количественные изменения структуры гемоглобина.

I. Особенности отдельных форм мембранопатий эритроцитов

Как уже было указано, патология может быть связана либо с изменением структуры белка, либо с изменением структуры липидов эритроцитарной мембраны.

К наиболее распространенным белковозависимым мембранопатиям относятся следующие гемолитические анемии: микросфероцитоз (болезнь Минковского – Шоффара), овалоцитоз, стоматоцитоз, более редкие формы – пиропойкилоцитоз, болезнь Rh-нуль. Липидозависимые мембранопатии встречаются в небольшом проценте среди прочих мембранопатий. Примером такой гемолитической анемии является акантоцитоз.

Микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Минковского-Шоффара). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. В основе нарушений при микросфероцитозе лежит пониженное содержание в мембране эритроцитов актомиозиноподобно-

го белка спектрина, изменение его структуры и нарушение связи с микрофиламентами актина и липидами внутренней поверхности эритроцитарной мембраны.

Одновременно отмечаются снижение количества холестерина и фосфолипидов, а также изменение их соотношения в мембране эритроцита.

Указанные нарушения делают цитоплазматическую мембрану высокопроницаемой для ионов натрия. Компенсаторное увеличение активности Na, K-АТФ-азы не обеспечивает достаточного удаления ионов натрия из клетки. Последнее приводит к гипергидратации эритроцитов и способствует изменению их формы. Эритроциты становятся сфероцитами, теряют свои пластические свойства и, проходя в синусах и межсинусовых пространствах селезенки, травмируются, утрачивают часть своей мембраны и превращаются в микросфероциты.

Продолжительность жизни микросфероцитов примерно в 10 раз короче, чем у нормальных эритроцитов, механическая стойкость в 4-8 раз ниже, нарушена и осмотическая резистентность микросфероцитов.

Несмотря на врожденный характер микросфероцитарной гемолитической анемии, первые ее проявления обычно отмечаются в старшем детском, юношеском и взрослом возрасте, редко у грудных детей и людей пожилого возраста.

У больных микросфероцитарной анемией возникает желтушность кожных покровов и слизистых, увеличение селезенки, у 50% больных увеличивается печень, отмечается склонность к образованию камней в желчном пузыре. У некоторых больных могут встречаться врожденные аномалии скелета и внутренних органов: башенный череп, готическое небо, бради- или полидактилия, косоглазие, пороки развития сердца и сосудов (так называемая гемолитическая конституция).

Картина крови. Анемия различной степени выраженности. Снижено количество эритроцитов в периферической крови. Содержание гемоглобина при гемолитических кризах снижается до 40-50 г/л, в межкризисный период составляет примерно 90-110 г/л. Цветовой показатель может быть нормальным или слегка пониженным.

Количество микросфероцитов в периферической крови различно – от небольшого процента до значительного увеличения от общего количества эритроцитов. Содержание ретикулоцитов стойко повышено и колеблется от 2-5% в межкризисный период до 20% и более (50-60%) после гемолитического криза. В период криза в периферической крови могут обнаруживаться единичные эритрокарициты.

Количество лейкоцитов в межкризисный период в пределах нормы, а на фоне гемолитического криза – лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом формулы влево. Количество тромбоцитов, как правило, соответствует норме.

В пунктате костного мозга обнаруживается выраженная гиперплазия эритробластического ростка с повышенным числом митозов и признаками ускоренного созревания.

При микросфероцитарной анемии, как и при других гемолитических анемиях, наблюдается увеличение уровня билирубина в сыворотке крови, преимущественно за счет неконъюгированной фракции.

Овалоцитарная гемолитическая анемия (наследственный эллиптоцитоз). Овалоциты являются филогенетически более древней формой эритроцитов. В крови здоровых людей они определяются в небольшом проценте – от 8 до 10. У больных с наследственным эллиптоцитозом их количество может достигать 25-75%.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Патогенез обусловлен дефектом мембраны эритроцитов, в которой отсутствует несколько фракций мембранных белков, в том числе и спектрин. Это сопровождается снижением осмотической резистентности овалоцитов, повышением аутогемолиза и укорочением продолжительности жизни овалоцитов.

Разрушение овалоцитов происходит в селезенке, поэтому у большинства больных отмечается ее увеличение.

Картина крови. Анемия различной степени выраженности, чаще нормохромная. Наличие в периферической крови овалоцитов более 10-15%, умеренный ретикулоцитоз. В сыворотке крови увеличение непрямого билирубина. Овалоцитоз часто сочетается с другими формами гемолитических анемий, например, с серповидноклеточной анемией, талассемией.

Наследственный стоматоцитоз. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Это редко встречающаяся патология. Диагноз основывается на обнаружении в мазке крови эритроцитов своеобразного вида: неокрашенный участок в центре эритроцита окружен окрашенными участками, соединенными по бокам, что напоминает приоткрытый рот (греч. *stoma*). Изменение формы эритроцитов связывают с генетическими дефектами структуры мембранных белков, что обуславливает повышенную проницаемость мембраны для ионов Na^+ и K^+ (приблизительно в 50 раз увеличивается пассивное проникновение натрия в клетку и в 5 раз увеличивается выход калия из эритроцитов). У большей части носителей аномалии заболевание клинически не проявляется.

Картина крови. У больных развивается анемия, чаще нормохромная. В период гемолитического криза отмечается резкое снижение гемоглобина, высокий ретикулоцитоз. В сыворотке крови увеличивается уровень непрямого билирубина.

Осмотическая резистентность и продолжительность жизни дефектных эритроцитов снижены.

Диагностическое значение имеет определение увеличенного количества ионов натрия в измененных эритроцитах и снижение ионов калия.

Акантоцитарная гемолитическая анемия. Заболевание относится к липидозависимым мембранопатиям, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в раннем детском возрасте. При этой патологии в крови больных обнаруживаются своеобразные эритроциты – акантоциты (греч. *akanta* – шип, колючка). на поверхности таких эритроцитов имеется от 5 до 10 длинных шипообразных выростов.

Как полагают, в мембранах акантоцитов имеются нарушения во фракции фосфолипидов – повышение уровня сфингомиелина и снижение фосфатидилхолина. Указанные изменения и приводят к образованию дефектных эритроцитов.

Одновременно в сыворотке крови у таких больных понижено количество холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, отсутствует β -протеин. Заболевание еще называют наследственной абеталипопротеинемией.

Картина крови. Анемия, чаще нормохромного характера, ретикулоцитоз, наличие эритроцитов с характерными шипообразными выростами.

В сыворотке крови повышено содержание непрямого билирубина.

II. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов

Гемолитические анемии, связанные с дефицитом ферментов пентозофосфатного цикла. Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов наследуется по сцепленному с полом типу (X- хромосомному типу). В соответствии с этим клинические проявления заболевания наблюдаются преимущественно у мужчин, унаследовавших данную патологию от матери с ее X-хромосомой, и у женщин-гомозигот – по аномальной хромосоме. У женщин-гетерозигот клинические проявления будут зависеть от соотношения нормальных эритроцитов и эритроцитов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

В настоящее время описано более 250 вариантов недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, из них 23 варианта открыты в СССР.

Ключевая роль Г-6-ФДГ состоит в участии ее в восстановлении НАДФ и НАДФН₂, обеспечивающих регенерацию глутатиона в эритроцитах. Восстановленный глутатион предохраняет эритроциты от распада при контакте с оксидантами. У лиц, имеющих дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, окислители экзогенного и эндогенного происхождения активируют перекисное окисление липидов мембран эритроцитов, повышают проницаемость эритроцитарной мембраны, нарушают ионное равновесие в клетках и снижают осмотическую резистентность эритроцитов. Возникает острый внутрисосудистый гемолиз.

Известно более 40 различных видов лекарственных веществ, являющихся окислителями и провоцирующих гемолиз эритроцитов. К ним

относятся противомаларийные средства, многие сульфаниламидные препараты и антибиотики, противотуберкулезные средства, нитроглицерин, анальгетики, жаропонижающие вещества, витамины С и К и др.

Гемолиз может быть индуцирован эндогенными интоксикациями, например диабетическим ацидозом, ацидозом при почечной недостаточности. Гемолиз возникает при токсикозах беременных.

Картина крови. Гемолитический криз, спровоцированный приемом лекарственного препарата, сопровождается развитием нормохромной анемии, ретикулоцитозом, нейтрофильным лейкоцитозом, иногда развитием лейкомоидной реакции. В костном мозге отмечается реактивный эритробластоз.

У новорожденных при выраженном дефиците активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы гемолитические кризы возникают сразу после рождения. Это – гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с иммунологическим конфликтом. Заболевание протекает с тяжелой неврологической симптоматикой. Патогенез этих кризов недостаточно изучен, предполагают, что гемолиз провоцируется приемом беременной или кормящей матерью лекарственных средств с гемолитическим действием.

Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности пируваткиназы эритроцитов. Врожденная гемолитическая анемия встречается у лиц гомозиготных по аутосомно-рецессивному гену. Гетерозиготные носители являются практически здоровыми. Фермент пируваткиназа является одним из заключающих ферментов гликолиза, обеспечивающих образование АТФ. У больных с дефицитом пируваткиназы снижается количество АТФ в эритроцитах и накапливаются продукты гликолиза предшествующих этапов – фосфофенолпируват, 3-фосфоглицерат, 2,3-дифосфоглицерат, а содержание пирувата и лактата снижается.

В результате снижения уровня АТФ нарушаются все энергозависимые процессы, и в первую очередь работа Na^+ , K^+ -АТФ-азы мембраны эритроцита. Снижение активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы приводит к потере ионов калия клеткой, уменьшению содержания одновалентных ионов и дегидратации эритроцитов.

Дегидратация эритроцитов затрудняет оксигенацию гемоглобина и отдачу кислорода гемоглобином в тканях. Увеличение в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата частично компенсирует этот дефект, так как сродство гемоглобина к кислороду понижается при его взаимодействии с 2,3-дифосфоглицератом, и, следовательно, облегчается отдача кислорода тканям.

Клинические проявления заболевания неоднородны и могут проявляться гемолитическими и апластическими кризами, а у ряда больных –

в форме слабо выраженной анемии или даже бессимптомно.

Картина крови. Умеренная анемия, чаще нормохромная. Иногда выявляют макроцитоз; осмотическая резистентность эритроцитов снижена или не изменена, в период кризов увеличивается содержание непрямого билирубина в плазме. Количество ретикулоцитов в периферической крови во время криза резко возрастает, у части больных в крови появляются эритрокариоциты.

III. Гемоглобинопатии

Это группа гемолитических анемий, связанных с нарушением структуры или синтеза гемоглобина.

Различают гемоглобинопатии, обусловленные аномалией первичной структуры гемоглобина, качественные (серповидноклеточная анемия), и вызванные нарушением синтеза цепей гемоглобина, или количественные (талассемия).

Серповидноклеточная анемия. Впервые заболевание было описано в 1910 г. Херриком. В 1956 г. Итано и Ингрэм установили, что заболевание является следствием генной мутации, в результате которой происходит аминокислотная замена в положении VI β -полипептидной цепи гемоглобина глутаминовой кислоты на нейтральный валин и начинает синтезироваться аномальный гемоглобин S, что сопровождается развитием выраженного пойкилоцитоза и появлением серповидноклеточных форм эритроцитов.

Причиной появления эритроцитов серповидной формы является то, что гемоглобин S в деоксигенированном состоянии обладает в 100 раз меньшей растворимостью, чем гемоглобин A, а также высокой способностью к полимеризации. Вследствие этого внутри эритроцита образуются кристаллы продолговатой формы, которые придают эритроциту серповидную форму. Такие эритроциты становятся ригидными, теряют пластические свойства и легко гемолизируются.

В случае гомозиготного носительства говорят о серповидноклеточной анемии, а при гетерозиготном носительстве – о серповидноклеточной аномалии. Заболевание распространено в странах «маларийного пояса» земного шара (страны Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, Северной и Западной Африки, Индия, Грузия, Азербайджан и др.). Наличие гемоглобина S у гетерозиготных носителей обеспечивает им защиту от тропической малярии. У жителей указанных стран гемоглобин S встречается до 40% в популяции.

Гомозиготная форма болезни характеризуется умеренной нормохромной анемией, содержание общего гемоглобина составляет 60-80 г/л. Количество ретикулоцитов повышено – 10% и более. Средняя продолжительность жизни эритроцитов – около 17 дней. Характерным признаком является наличие в окрашенном мазке

серповидных эритроцитов, эритроцитов с базофильной пунктацией.

Гемолиз эритроцитов способствует развитию тромботических осложнений. Могут возникнуть множественные тромбозы сосудов селезенки, легких, суставов, печени, мозговых оболочек, с последующим развитием инфаркта в указанных тканях. В зависимости от локализации тромбозов при серповидноклеточной анемии выделяют несколько синдромов – грудной, мышечноскелетный, абдоминальный, мозговой и др. Усугубление анемии может быть связано с гипопластическим кризом, который чаще всего встречается у детей на фоне перенесенной инфекции. При этом отмечается угнетение костномозгового кроветворения и в периферической крови исчезают ретикулоциты, снижается количество эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов.

Гемолитический криз может быть спровоцирован у больных серповидноклеточной анемией инфекционными заболеваниями, стрессом, гипоксией. В эти периоды резко снижается количество эритроцитов, падает уровень гемоглобина, появляются черная моча, желтушное окрашивание кожи и слизистых, увеличивается непрямо́й билирубин в крови.

Кроме апластических и гемолитических кризов при серповидноклеточной анемии наблюдаются секвестрационные кризы, при которых значительная часть эритроцитов депонируется во внутренних органах, в частности, в селезенке. При депонировании эритроцитов во внутренних органах может происходить их разрушение в местах депонирования, хотя в ряде случаев эритроциты при депонировании не разрушаются.

Гетерозиготная форма гемоглобинопатии S (серповидно-клеточная аномалия) у большинства больных протекает бессимптомно, так как содержание патологического гемоглобина в эритроцитах невелико. У небольшого процента гетерозиготных носителей аномального гемоглобина в период гипоксических состояний (пневмонии, подъем на высоту) может быть выделение темной мочи и разнообразные тромботические осложнения.

Талассемии. Это группа заболеваний с наследственным нарушением синтеза одной из цепей глобина, гемолизом, гипохромией и неэффективным эритроцитопоезом.

Талассемия распространена в странах Средиземноморья, Средней Азии, Закавказья и др. В ее распространении значительную роль играют экологические и этнические факторы, кровнородственные браки, заболеваемость малярией в данной местности.

Впервые заболевание было описано американскими педиатрами Кули и Ли в 1925 г. (вероятно, гомозиготная форма α -талассемии).

Этиологическим фактором при талассемии являются мутации регуляторных генов, синтез

аномально нестабильной или нефункционирующей матричной РНК, что приводит к нарушению образования α -, β -, γ - и δ -цепи гемоглобина. Не исключено, что в основе развития талассемии лежат жесткие мутации структурных генов типа делеций, которые также могут сопровождаться снижением синтеза соответствующих полипептидных цепей глобина. В зависимости от нарушения синтеза тех или иных полипептидных цепей гемоглобина выделяют α -, β -, δ - и $\beta\delta$ -талассемию, однако в основе каждой формы лежит дефицит основной фракции гемоглобина – HbA.

В норме синтез различных полипептидных цепей гемоглобина сбалансирован. При патологии в случае дефицита синтеза одной из цепей глобина возникает избыточная продукция других полипептидных цепей, что приводит к образованию чрезмерных концентраций нестабильных аномальных гемоглобинов различных типов. Последние обладают способностью преципитировать и выпадать в эритроците в виде «телец включения», придавая им форму мишеней.

Классификация талассемий:

1. Талассемии, вызванные нарушением синтеза α -цепи глобина (α -талассемия и заболевания, обусловленные синтезом гемоглобинов H и Barts).

2. Талассемии, вызванные нарушением синтеза β - и δ - цепей глобина (β -талассемия и β -, δ -талассемия).

3. Наследственное персистирование фетального гемоглобина, т. е. генетически обусловленное увеличение гемоглобина F у взрослых.

4. Смешанная группа – двойные гетерозиготные состояния по гену талассемий и гену одной из «качественных» гемоглобинопатий.

α -талассемия. Ген, отвечающий за синтез α -цепи, кодируется двумя парами генов, расположенных в 11-й хромосоме. Одна из пар является манифестной, другая второстепенной. В случае развития α -талассемий возникает делеция генов. При гомозиготном нарушении функции всех 4 генов полностью отсутствует α -цепь глобина. Синтезируется гемоглобин Barts, который состоит из четырех γ -цепей, неспособных переносить кислород.

Носители гомозиготной α -талассемии нежизнеспособны – плод гибнет внутриутробно при явлениях водянки.

Одной из форм α -талассемии является гемоглобинопатия H. При этой патологии отмечается делеция трех генов, кодирующих синтез α -цепей гемоглобина. В связи с дефицитом α -цепей синтезируется аномальный гемоглобин H, состоящий из 4 β -цепей. Заболевание характеризуется снижением количества эритроцитов, гемоглобина (70-80 г/л), выраженной гипохромией эритроцитов, их мишеневидностью и базофильной пунктацией. Количество ретикулоцитов умеренно увеличено.

Делеция в одном или двух генах, кодирующих α -цепь, вызывает небольшой дефицит

гемоглобина А и проявляется умеренной гипохромной анемией, наличием эритроцитов с базофильной пунктиацией и эритроцитов типа «мишеней», а также небольшим повышением уровня ретикулоцитов. Как и при других формах гемолитических анемий, при гетерозиготной α -талассемии отмечаются желтушное окрашивание кожи и слизистых, увеличение непрямого билирубина в крови.

β -талассемия. Встречается чаще, чем α -талассемия, и может быть в гомозиготной и гетерозиготной формах. Ген, кодирующий синтез β -цепи, располагается в 16-й хромосоме. Рядом располагаются гены, ответственные за синтез γ - и δ -цепей глобина. В патогенезе β -талассемий помимо делеции гена отмечается нарушение сплайсинга, приводящего к снижению стабильности мРНК.

Гомозиготная β -талассемия (болезнь Кули). Наиболее часто заболевание выявляется у детей в возрасте от 2 до 8 лет. Появляется желтушное окрашивание кожи и слизистых, увеличение селезенки, деформации черепа и скелета, отставание в росте. При тяжелой форме гомозиготной β -талассемии указанная симптоматика появляется уже на первом году жизни ребенка. Прогноз неблагоприятный.

Со стороны крови обнаруживаются признаки тяжелой гипохромной анемии (ЦП около 0,5), снижение гемоглобина до 20–50 г/л, количество эритроцитов в периферической крови составляет 1–2 млн в 1 мкл. Количество ретикулоцитов умеренно увеличено (2–4%). Характерны анизоцитоз и пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты.

В период гемолитических кризов отмечается высокий ретикулоцитоз, появление нормоцитов в периферической крови, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

В плазме повышено содержание железа, непрямого билирубина.

Наиболее частыми осложнениями гомозиготной β -талассемии является развитие во внутренних органах гемосидероза. Гиперплазия кровяного костного мозга приводит к деформации костей и частым патологическим переломам. Сопrotивляемость к различным инфекциям резко понижена, часто возникают септические осложнения.

Гетерозиготная β -талассемия. Характеризуется более доброкачественным течением, признаки болезни появляются в более позднем возрасте и выражены в меньшей степени. Анемия умеренная. Содержание эритроцитов около 3 млн в 1 мкл, гемоглобина 70–100 г/л. Содержание ретикулоцитов 2–5% в периферической крови. Часто выявляются анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидность эритроцитов, типичны базофильно пунктированные эритроциты. Содержание железа в сыворотке обычно нормальное, реже – слегка повышено. У некоторых больных может быть незначительно увеличен непрямо билирубин сыворотки крови.

В отличие от гомозиготной формы, при гетерозиготной β -талассемии не наблюдаются деформации скелета и нет отставания в росте.

Диагноз β -талассемий (гомо- и гетерозиготной форм) подтверждается увеличением содержания фетального гемоглобина (HbF) и HbA2 в эритроцитах.

Рекомендуемая литература

1. Гематология / О.А. Рукавицын, А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова [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. Наглядная гематология / Перевод с англ. Под редакцией проф. В.И. Ершова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 116 с.: ил.
4. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб.: ПИТЕР – 2001 год – 384 с.
5. Патолофизиология: 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.
6. Патолофизиология: 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.
7. Патолофизиология: курс лекций/ [Порядин Г. В. и др.]; под ред. Г. В. Порядина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
8. Руководство по гематологии /Под ред. А.И Воробьева.- М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
9. Шиффман Ф.Дж. Патолофизиология крови. – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 448 с.

ЛЕКЦИЯ 6. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

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

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

Приобретенные гемолитические анемии
Приобретенные гемолитические анемии включают в себя четыре основные группы:

1. Иммуногемолитические анемии;
2. Приобретенные мембранопатии;
3. Анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов;
4. Токсические гемолитические анемии различной этиологии.

1. Иммуногемолитические анемии

Иммуногемолитические анемии – это гетерогенная группа анемий, характеризующаяся участием иммуноглобулинов (G и M) или иммунных лимфоцитов в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов или эритрокариотов.

Среди иммунных гемолитических анемий выделяют следующие группы:

1. Аутоиммунные;
2. Аллоиммунные;
3. Гетероиммунные.